

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Lapseea algusega hüpfosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga
<b>Taotluse number</b>	1581
<b>Kuupäev</b>	15.01.2024

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Ravimi müügiloo hoidja esindaja AstraZeneca Eesti OÜ taotleb uue teenuse „Lapseea algusega hüpfosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu hüpfosfataasia (*hypophosphatasia*, edaspidi HPP) raviks.

HPP on ultraharvik, raske ja potentsiaalselt surmaga lõppev geneetiline häire, mis tuleneb mittekoespetsiifilist aluselist fosfataasi (TNSALP) kodeeriva geeni funktsioonikaotust põhjustavatest mutatsioonidest. TNSALP vastutab mineralisatsiooni blokeeriva anorgaanilise pürofosfaadi lagundamise eest. Mutatsiooni korral puudub TNSALP kas täielikult või osaliselt, tulemuseks on puudulik luu mineralisatsioon, põhjustades HPP-le iseloomulikke skeleti defekte ja süsteemseid tüsistusi. HPP võib põhjustada progresseeruvat skeleti deformatsiooni, luumurde, kroonilist kurnavat valu, neerufunktsiooni häireid, rasket motoorset arengupeatust, liikumisvõime halvenemist, hingamispuudulikkust ja enneaegset surma. Ilma sihipärase ravita on HPP-st kõige tõsisemalt mõjutatud imikute suremus ühe aasta jooksul pärast sündi vahemikus 50–100%.

Kirjeldatud on kuut erinevat HPP kliinilist vormi, mis põhinevad patsiendi vanusel haiguse ilmnedes:

- 1) perinataalne, halva prognoosiga (haiguse ilmnemine *in utero* või sündides), esineb luude hüpominalisatsioon ja otseokontraalne kannus; patsient sureb mõne päeva/nädala jooksul pärast sündi;
- 2) perinataalne, hea prognoosiga (haiguse ilmnemine *in utero*), esineb pikkade luude kaardumine, paraneb sünnijärgselt, esineb üliharva;
- 3) infantiilne (haiguse ilmnemine alla 6 kuu vanuses), esineb hüpominalisatsioon, rahhiitilised või gratsiilsed roided, hüperkaltsiuria/hüperkaltsiemia ja piimahammaste enneaegne välja langemine; haiguse raskusaste oleneb mõjutatud elunditest ja ravi õigeaegsusest, esineb risk hingamis- ja neerupuudulikkuse tekkeks, umbes 50% patsientidest sureb enne 1-aastaseks saamist;
- 4) juveniilne (haiguse ilmnemine vanuses 6 kuud kuni 18 aastat), iseloomulik on lühike kasv, skeleti deformatsioon, „pardikõnnak“, luuvalu/murrud ning piimahammaste enneaegne väljalangemine;
- 5) täiskasvanud (haiguse ilmnemine vanuses üle 18 eluaasta, tüüpiliselt keskeas), esineb põia- või sääreluu koormusmurd, osteoartriit, anamneesis piima- ja jäävhammaste enneaegne kaotus, üldiselt hea prognoosiga;
- 6) odonto HPP (haigus võib ilmneda igas vanuses), esineb alveolaarluu kadu, peamiselt hammastega seotud sümptomaatika (hammaste enneaegne kaotus, õhem dentiin, suurenenud pulbiidõs, kaaries), prognoos üldiselt hea.

Haiguse mõju elukvaliteedile varieerub, haigus väljendub erineva tasemega funktsionaalse- ja liikumispuudena, väsimuse, valu ja mõjuna emotsionaalsele seisundile, tööhõivele ja igapäevaelule. Kõige sagedamini teatatud haiguskoormust mõjutavad sümptomid on enneaegne

hammaste kaotus (53,5%), luumurrud (35,8%), valu (33,6%) ja motoorsed või liikumisraskused (30,9%).

Taotlus käsitleb lapseea algusega HPP-d, mis hõlmab perinataalse (*in utero*), infantiilse (<6 kuud) ja juveniilse ( $\geq 6$  kuud kuni <18 aastat) algusega haigust.

HPP-d saab diagnoosida haigusloo, füüsilise läbivaatuse, laboratoorsete uuringute ja radioloogiliste leidude põhjal. Kõigil HPP patsientidel on seerumi aluselise fosfataasi (ALP) aktiivsus märgatavalt vähenenud ja see on oluline leid, mida tuleb hinnata vastavalt patsiendi vanuse ja soo referentsväärtustele. HPP diagnoosi soovitatakse lõplikult kinnitada geneetilise testimise teel, kuigi kõigil HPP patsientidel ei pruugi tuvastatavat geneetilist mutatsiooni esineda. Diagnoosimise muudab keeruliseks ja aeganõudvaks ka see, et esineb suur hulk kattuvate kliiniliste tunnustega skeleti düsplaasiaid (II tüüpi *osteogenesis imperfecta*, kampomeelne düsplaasia, tanatofoorne düsplaasia, kondrodüsplaasia koos luu mineralisatsiooni defektidega jpt), mistõttu võib HPP patsient saada valediagnoosi. Eluohtliku haigusega imikutel võib diagnoosimisel esineda lühemaid viivitusi, kuna nende patsientide kliinilised leiud on ilmsemad (nt hingamispuudulikkus, krambid).

Tulenevalt eeltoodust andmed HPP üldise levimuse kohta varieeruvad, jäädes Euroopa tasandil vahemikku 0,96/100 000 kuni 9/100 000 kohta. HPP raskete vormide levimust on Euroopa tasandil hinnatud 1/300 000 kohta. HPP esinemissagedus on 0,8/1 miljoni kohta <1 aastaste hulgas ning 2,8/1 miljoni kohta kuni 18-aastaste hulgas.

Eestis oli 2022. aasta alguses 13 312 last vanuses <1 aasta. Eeldades esinemissagedust 0,8/1 miljoni kohta, diagnoositakse imikueas algavat HPP-d Eestis 0,01 aastas ehk 1 juht 100 aasta kohta.

1-19 aastaseid oli Eestis 2022. aasta alguses 271 065. Eeldades esinemissagedust 1,9 : 1 miljoni kohta, on lapseas algava HPP-ga laste arv 0,52 aastas ehk 1 juht iga kahe aasta tagant. Seega võiks viimase 10 aasta jooksul olla Eestis diagnoositud umbes viis HPP juhtu.

HPP ravijuhendeid Euroopas publitseeritud ei ole, ainsad ravijuhised selles valdkonnas on Jaapani päritolu (Jaapani Pediaatrilise Endokrinoloogia Seltsi ravijuhised). HPP ensüümasendusravi on saanud antud ravijuhise tugeva ravisoovituse kinnitatult halva prognoosiga HPP korral ning soodsa prognoosiga HPP raviks juhul, kui esinevad HPP sümptomid. Samuti soovitatud elulemuse parandamiseks raske infantiilse HPP-ga patsientidel. Ravi tõhusust näitab kliiniline paranemine ning luude röntgendiagnostika. Tõendus põhiseaste keskmine või nõrk. Alternatiivsete ravimeetoditena on ravijuhises välja toodud hüperkaltseemia leevendamiseks kaltsiumi tarbimise piiramine, vedeliku infusioon, lingudiureetikumid ja kaltsitoniin. Krampide raviks kasutada püridoksiini.

Olemasolev ravi on toetav ega kõrvalda HPP algpõhjust. Ravi on sümptomaatiline ja elutähtsate funktsioonide toetamine (antibiootikumid, püridoksiin, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, diureetikumid, kaltsiumi piiramine, kaltsiureetikumid, D-vitamiin ja mineraalained, kirurgiline sekkumine ja füsioteraapia).

Alfaasfotaas (*edaspidi* AF) on mõeldud asendama päriliku ainevahetushäire tõttu puuduvat ensüümi. Meditsiinilise eksperdi hinnangul tuleks ravis keskenduda ainult lapseea algusega rasketele haigusvormidele, kuna HPP kergete haigusvormide korral pole AF efektiivsus piisavalt tõendatud.

## 1.2. Taotletav teenus

AF (*Strengiq*) on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks lapseea algusega (sh perinataalse vormiga) HPP-ga patsientidel, kel esineb haiguse luuvorm. Ravi alustamise eeldus on diagnoosi molekulaarne ja/või ensümaatiline kinnitamine koos HPP haigusvormi hindamisega. AF on TNSALP ensüüm, mis asendab organismis puuduva ensüümi ja vähendab rakuväliste substraatide (PLP, PPI) kuhjumist. AF võimaldab HPP-ga patsientidel tugevdada luustikku, parandada hingamisfunktsiooni, vähendada kõnnakuhäireid ning kasvada, areneda ja elada rohkem normaalseid elusid.

Ravim on ette nähtud subkutaanselt kasutamiseks.

Eksperti hinnangul peaks teenuse osutamine toimuma piirkondlikus haiglas ja seda peaks alustama ning läbi viima pärilike ainevahetushäirete või luuhäiretega patsiendi ravis kogenud arst. Põhjenduseks on toodud vastava valdkonna ravikogemuse vähesus. Lisaks toob ekspert välja andmete vähesuse seoses ravi alustamist välistavate kriteeriumite ja ravi katkestamise kriteeriumitega infantiilse HPP luuvormide korral.

Taotleja arvamusel peaks ravi AF-ga, alustama ainevahetus- või luuhäiretega patsientide ravis kogenud arst, hilisemas perspektiivis ja piisava väljaõppe korral oleks võimalik ravi läbi viia ka kodus, patsiendi enda või nende hooldajate poolt.

AF efektiivsust ja ohutust on hinnatud imikutel, lastel ja täiskasvanutel:

**ENB-002-08/ENB-003-08:** avatud sildiga, ühe rühmaga uuring 11 raske eluohtliku perinataalse (n=5) või infantiilse algusega (enne 6. elukuud) HPP-ga patsiendil, vanuses  $\leq 36$  kuud, AF subkutaanselt 1-3 mg/kg *s. c.* Algse uuringu kestus oli 1 aasta, jätku-uuringul kuni 7 aastat. Esmaseks tulemusnäitajaks olid muutused skeletinäitajates (sh rahhiit). Skeletimuutusi hinnati radioloogiliselt RGI-C 7-punktilisel skaalal (-3 kuni+3) ja rahhiidi tõsidust 10-punktilisel RSS skaalal. Hinnati rinna, mõlema randme ja mõlema põlve radioloogilisi muutusi. Uuringu 24. nädalaks paranesid RGI-C ja RSS skoorid 90% patsientidest, võrreldes algväärtusega paranes mediaan RGI-C skoor 2,0 punkti võrra ( $p=0,004$ ) ning mediaan RSS skoor 3,5 punkti võrra ( $p=0,004$ ). Uuringu 48. nädalaks paranesid RGI-C ja RSS skoorid veel 89% patsientidest, võrreldes algväärtusega paranes mediaan RGI-C skoor 2,3 punkti võrra ( $p=0,004$ ) ning mediaan RSS skoor paranes 8,8 punkti võrra ( $p=0,008$ ).

Teised tulemusnäitajad olid respiratoorne staatus, motoorne funktsioon (BSID-III skaala), farmakodünaamika, kasv ja ohutus. Ravi käigus paranes kõigi patsientide hingamisfunktsioon, 4,5 aasta möödumisel uuringu algusest ei vajanud mitte ükski neist hingamisabi. Uuringu alguses oli kõigil patsientidel ulatuslik motoorne mahajäämus ja see paranes kõigil uuritud patsientidel, BSID-III üldiste motoorsete võimete skaala mediaanskoor paranes algtaseme skoorilt 1,0 mediaanskoorini 6,0 (normväärtus 10). Peenmotoorika ja kognitiivsed oskused normaliseerusid 2. ja 3. aastaks. Patsientide mediaanpikkus oli uuringu alguses 56,5 cm (n=11) ja uuringu 7. aastal 112,5 cm (n=7). Patsientide mediaankaal oli uuringu alguses 4,1 kg (n=11) ja uuringu 7. aastal 19,8 kg (n=7). 6. kuud pärast ravi olid vähenenud TNSALP substraatide (PPI ja PLP) plasmakontsentratsioonid ning madalam tase püsis kogu uuringu jooksul. Seerumi ALP aktiivsus oli uuringu alguses madal (mediaan 21 U/l; n=9), kuid kasvas umbes 100-kordselt AF esmakordsel manustamisel ning püsis kõrgena kogu uuringu vältel.

Uuringut alustas 11 patsienti, neist 1 loobus kohe alguses ja üks suri uuringu käigus sepsise tõttu. Jääb arusaamatuks, mis põhjusel vähenes uuritud patsientide arv seitsmele uuringu lõpuks.

**ENB-010-10:** avatud, võrdlusgrupita, ühe rühmaga uuring patsientidel vanuses  $\leq 5$  aastat, kelle infantiilne HPP algas enne 6. elukuud,  $n=69$ . AF 6 mg/kg kohta nädalas, vajadusel suurendati 9 mg/kg kohta nädalas. Ravi kestuse mediaan 2,3 aastat. Uuringus rakendati ravimi kodust manustamist pärast vanema/hooldaja väljaõpet.

Esmane tulemusnäitaja oli RGI-C skoori muutus uuringu 24. nädalal (6 kuud) ja 48. nädalal (1 aasta). Uuringu 6. kuul oli mediaan RGI-C skoor oluliselt paranenud (+2,0;  $p<0,0001$ ;  $n=69$ ). Kuus (9%) patsienti saavutas RGI-C skoori +3, mis tähistab täielikku või peaaegu täielikku paranemist skeleti ilmingutes. Uuringu 1. aastal olid tulemused sarnased: RGI-C mediaan +2,0 ( $p<0,0001$ ;  $n=69$ ), 4 (6%) saavutas RGI-C skoori +3.

Teisesteks tulemusnäitajateks olid RGI-C ja RSS skooride muutused kogu uuringu jooksul, respiratoorne staatus, kasv, ventileerimisvaba ja üldine elulemus, ohutus ning *post hoc* analüüs: radioloogilise hinnangu järgi ravile reageerivad vs mitte reageerivad patsiendid uuringu 1. aastal. Reageerimine oli defineeritud kui individuaalne keskmine skoor oli vähemalt +2 uuringu 1. aastal. Sarnaselt RGI-C skooridega, täheldati olulist ( $p<0,05$ ) paranemist võrreldes algtasemega ka RSS skoorides uuringu 3. ja 6. kuul ning 1., 2., 3., 4. ja 5. aastal. Uuringu lõpuks reageeris ravile 73% patsientidest. Ükski patsientidest uuringu lõpuks hingamistuge ei vajanud, sõltumata sellest, kas nad seda enne vajasisid ( $n=24$ ) või mitte ( $n=45$ ). Uuringu lõpus oli muutus algtasemest oluline nii pikkuse kui kaalu z-skooris, vastavalt 0,5 ( $n=66$ ;  $p=0,0025$ ) ja 1,0 ( $n=67$ ;  $p=0,0001$ ). **Kaplan-Meieri hinnanguline üldise elulemuse määr kõigi patsientide puhul ( $n=69$ ) uuringu 6. aastal oli 80%**. Uuringu 1. aastaks oli ravile reageerivaid (RGI-C skoor  $\geq +2$ ) patsiente 50 (72,5%) ning ravile mitte reageerivaid patsientide 19 (mediaan RGI-C skoor 0,67). Ravile mittereageerivatest patsientidest saavutas uuringu 3. aastaks RGI-C skoori  $\geq +2$  viis patsienti.

Ravile reageerivad patsiendid lõpetasid suurema tõenäosusega uuringu (94% vs 68%,  $p=0,0105$ ) ja neil esines vähem surmajuhte (4% vs 37%,  $p=0,0012$ ). **Ravile mitte reageerivatel patsientidel oli uuringu alguses oluliselt kõrgem seerumi kaltsiumi tase ( $p=0,0204$ ), plasma PLP ( $p=0,0403$ ) ja plasma PPI kontsentratsioonid ( $p=0,0427$ ).**

**ENB-006-09/ENB-008-10:** avatud sildiga, AF annuse suhtes randomiseeritud uuring, võrdluses ajaloolise kontrollgrupiga, 13 infantiilse (38%) või lapsea algusega (62%) HPP-ga patsiendil vanuses 6-12 aastat (mediaanvanus 8,6 aastat). AF manustati *s. c.* randomiseeritud gruppides annuses 2 mg/kg ( $n=6$ ) või 3 mg/kg ( $n=7$ ) 3 korda nädalas esimese 6 kuu jooksul ja seejärel 3-6 mg/kg 3 korda nädalas, kuna ravimi efektiivsus vähenes. Ajaloolise kontrollrühma moodustasid ravimata HPP-ga patsiendid ( $n=16$ ). Esmane tulemusnäitaja oli muutus randme ja põlve skeleti radiograafias (mõõdeti RGI-C skoorina).

Pärast 6-nädalast ravi AF-ga oli mediaan RGI-C skoor oluliselt paranenud (+1,0;  $p=0,001$ ). Tulemused paranesid veelgi uuringu 6. kuuks ja püsisid kuni uuringu 5. aastani (+2,2;  $p=0,0005$ ). Uuringu 7. aastal oli mediaan RGI-C skoor 2,8 (erinevus algväärtusest  $p=0,0005$ ). Ajaloolises võrdlusrühmas ei muutunud RGI-C skoorid oluliselt 2 aasta jooksul. Ka RSS skoorid paranesid uuringu jooksul pidevalt. Uuringu 7. aastal oli mediaan RSS skoor 0 (algväärtus oli 3,0).

Teised tulemusnäitajad olid farmakodünaamika, kasv, tugevus, füüsiline funktsioon, valu ja puude hindamine ning ohutus.

Seerumi ALP aktiivsuse mediaanväärtus oli uuringu alguses 49 IU/l, tõusis järsult uuringu jooksul ja oli 5747 IU/l uuringu 5. aastal. Plasma PPI mediaan kontsentratsioon oli uuringu alguses 4,9  $\mu\text{M}$ , langes uuringu 6. nädalaks normväärtuse lähedale ((mediaan 2,0  $\mu\text{M}$ ) ja püsis kogu uuringu

vältel. Plasma PLP mediaan kontsentratsioon oli uuringu alguses 218 ng/ml, langes 6. nädalaks normväärtuse lähedale (mediaan 10,6 ng/ml) ja püsis kogu uuringu vältel.

Kaalu Z-skoori mediaan tõusis 6. nädalaks -1,21-lt (algfase) -0,92-ni ( $p=0,0048$ ). Uuringu 5. aastal oli see -0,32 ( $p=0,0003$ ) ning uuringu 7. aastal -0,15 ( $p=0,0004$ ). Pikkuse Z-skoori mediaan tõusis 1,5-aastase ravi järel -1,26-lt (algfase) -0,87-ni ( $p=0,0257$ ). Uuringu 5. aastal oli see -0,63 ( $p=0,0017$ ) ning uuringu 7. aastal oli see -0,69 ( $p=0,0007$ ). BMI skoor oli uuringu 5. aastal samuti oluliselt tõusnud võrreldes algväärtusega (-0,57 vs 0,05;  $p=0,008$ ).

Patsientide tugevust mõõdeti parema puusa keskjoonest kõrvaleviimise alusel ja kui uuringu alguses oli see tulemus 50% tervete eakaaslaste tulemusest, siis uuringu 6. kuul 60% ja 5. aastal 91% tervete eakaaslaste tulemusest.

Füüsilist funktsioneerimist hinnati 6 minuti kõnnitesti (6-MWT) ja mootorsete oskuste BOT-2 testi alusel, mõlemad näitajad paranesid uuringu jooksul.

Valu ja puude raskusastet hinnati lapsevanemate poolt täidetavate CHAQ-küsimustike alusel. CHAQ valu ja puude mediaanväärtused olid uuringu alguses vastavalt 20,0 ja 1,0 ning uuringu 5. aastal enamusel patsientidest 0 (valu või puue puudub;  $p=0,1125$  ja  $p=0,0002$ ). See tulemus püsis uuringu 7. aastal.

**ENB-009-10:** randomiseeritud, avatud sildiga, kontrollgrupiga uuring teismelistel ja täiskasvanutel vanuses 13-65 aastat ( $n=19$ ), patsientidel pidi olema niudeluu biopsiaga kinnitatud osteomalaatsia. Kaasati 19 patsienti, kellest 14 osales uuringus lõpuni ja 5 katkestas osalemise. 6 patsienti olid noorukid (13-18 aastat) ja 13 patsienti olid täiskasvanud ( $\geq 18$  aastat). Patsientide mediaanvanus uuringu alguses oli 55,0 aastat (vahemik 13-66 aastat). 4 patsiendil oli infantiilne HPP, 14 patsiendil lapsea algusega HPP ja 1 patsiendil täiskasvanu algusega HPP.

6-kuulise randomiseerimise perioodi ajal said 7 patsienti AF-i 2,1 mg/kg nädalas ning 6 patsienti 3,5 mg/kg kohta nädalas ning 6 patsienti ei saanud ravimit. Jätku-uuringus (kuni 5 aastat) manustati ravimit kõigile patsientidele 3,5 mg/kg nädalas ning hiljemalt aasta pärast suurendati annust 6 mg/kg nädalas.

Esmaseks tulemusnäitajaks olid muutused plasma PLP ja PPI kontsentratsioonides uuringu 6. kuul (võrreldes algtasemega).

Erinevus PLP ja PPI kontsentratsioonide tasemetes oli statistiliselt oluline PLP puhul ( $p=0,0285$ ), kuid mitte PPI puhul ( $p=0,0715$ ). 6-kuulise ravi jooksul täheldati plasma PLP ja PPI kontsentratsioonide olulist langust algtasemest ja see püsis 5 aastat. AF mõju plasma PLP ja PPI sisaldusele oli tugevam täiskasvanutel ja nõrgem noorukitel.

Uuringu teisesteks tulemusnäitajateks olid luude mineraliseerumine (biopsia niudeluuharja piirkonnast), luude tihedus (DXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*), liikumisvõimekus (6MWT), motoorse võimekuse BOT-2 test, lihasjõud ja ohutus.

Luu mineralisatsiooni muutustes ja luude mineraalse tiheduse mõõtmisel statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud. 6-minutiline kõnnitesti (6MWT) läbiti uuringu alguses ja 6. kuul. Vahemaa pikenedes võrreldes algtasemega oli statistiliselt oluliselt erinev uuringu 6. kuul ning 1., 2. ja 3. aastal ( $p<0,05$ ). Võrreldes algtasemega paranes BOT-2 kiiruse alatesti mediaan tulemus ühendatud AF rühmas ( $n=11$ ) 4 punkti võrra ning langes 0,5 punkti võrra kontrollrühmas ( $n=2$ ) ning see ei muutunud 5 aasta jooksul. BOT-2 jõu alatesti mediaan tulemus paranes võrreldes algtasemega uuringu 6. kuul 3 punkti võrra ühendatud AF rühmas ja 4 punkti võrra kontrollrühmas. Pärast 5-aastast ravi oli BOT-2 jõu alatesti tulemus tõusnud algtasemest 3,5 punkti võrra. Pärast 5-aastast

ravi olid protsentuaalsed muutused algtasemest prognoositud puusa sirutamise ja puusa pööramise osas vastavalt 12,4 (n=9) ja 9,8 (n=11) (mediaan). Uuringu alguses oli mediaan BPI-SF valu raskusastme üldskoor 15,0 ühendatud AF rühmas (n=13) ja 12,0 kontrollrühmas (n=6). Uuringu 6. kuul oli langus BPI-SF valu üldskooris ravirühmades sarnane: AF rühmas -2,0 ja -3,0 kontrollrühmas. Uuringu 5. aastal oli langus võrreldes algtasemega -3,5 (n=16).

Kliinilistes uuringutes oli AF üldiselt hästi talutav. AF ohutust ja taluvust on imikutel ja lastel hinnatud kuni 7 aasta jooksul ning teismelistel ja täiskasvanutel kuni 5 aasta jooksul. Kõrvaltoimetest on esinenud püreksiat, ülemiste hingamisteede infektsioone, pneumooniat, kraniosünostoosi, kõhukinnisust, keskkõrvapõletikku, oksendamist ja süstekoha reaktsioone. Osadel patsientidel tuvastati ravimi vastaste antikehade esinemine, kuid antikehade tiitrid püsisid madalad ja puudus ilmne mõju ravi efektiivsusele.

### 1.3. Alternatiiv

Senine Eestis kättesaadav alternatiivne ravi on olnud sümptomaatiline ja elutähtsate funktsioonide toetamine (antibiootikumid, püridoksiin, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, diureetikumid, kaltsiumi piiramine, kaltsiureetikumid, D-vitamiin ja mineraalained, kirurgiline sekkumine ja füsioteraapia).

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

AF soovitatav annus on 2 mg/kg manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas, või 1 mg/kg manustatuna subkutaanselt kuus korda nädalas. Maksimaalne AF soovitatav annus on 6 mg/kg nädalas. Uuringutes on vajadusel kasutatud ka annust 9 mg/kg, Ravimi maksimaalne maht süsti kohta ei tohi ületada 1 ml. Kui vajatakse rohkem kui 1 ml, võib teha korraga mitu süsti. Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja selle korgi võib läbistada ainult ühel korral. Viaali jäänud kasutamata lahus tuleb ära visata.

Arvestades müügiloa hoidja esindaja (MLH) hinnapakumist hulгимүүги ostuhinnas km-ta eurot ■■■-■■■ eurot viaali (18 mg-80 mg) kohta, maksaks üks manustamiskord ehk 3 18mg-st viaali (hulгимүүгihind+km) kuni 13 kg kaaluvale lapsele ■■■,■■ eurot (4 nädala ravi ■■■,■■ eurot). Keskmise kehakaaluga (70 kg) täiskasvanule kulub 1 28mg-ne ja 1 40mg-ne viaal 6 korda nädalas ehk Tervisekassa kulu ■■■,■■ eurot (4 nädala ravi ■■■,■■ eurot). Manustamiskorra kulule võib lisanduda teenuse õe vastuvõtt, kood 3035, piirhinnaga 20,07 eurot, õe koduviisit, kood 3036, piirhinnaga 32,56 eurot või koduõendusteenus, kood 3026, piirhinnaga 50,33 eurot. Kuna müügiloa hoidja pakub erineva tugevusega pakendeid (18 mg, 28 mg, 40 mg ja 80 mg), mille hinnad on erinevad, siis on teenuse piirhind mõistlik kodeerida kõige väiksema võimaliku ühiku ehk 1 mg maksumusele. Võttes arvesse, et AF 1 mg taotletav hind hulгимүүги ostuhinnas km-ta on 40,00 eurot, oleks sellisel juhul teenuse piirhind hulгимүүгihinnas km-ga ■■■,■■ eurot. Teenuse piirhinna kehtestamine püsiväärtusena 4 nädala ravi maksumusena ei ole tehniliselt mõeldav, sest ravi maksumus on sõltuvuses ka iga konkreetse patsiendi kehakaalust sellel perioodil.

Ravimi hulгимүүги ostuhinnad km-ta teistes Euroopa Liidu riikides jäävad [www.euripid.eu](http://www.euripid.eu) andmetel vahemikku ■■■,■■-■■■,■■ eurot viaali (18 mg-80 mg) kohta. Nimetatud hinnainfo võib sisaldada varjatud kokkuleppeid ning ei pruugi seetõttu olla täielikult tõene.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Kanada (CADTH)\*:** on soovitanud AF-i hüvitada lapsea algusega HPP raviks, tingimusel, et ravi alustatakse enne täiskasvanuks saamist ning ravimi hinna osas saavutatakse arvestatav hinnalangus. On juhitud tähelepanu, et puuduvad riigisisesed ravijuhised antud valdkonnas ning AF ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks pole läbi viidud kontrollitud kliinilisi uuringuid.

**Inglismaa (NICE)†:** toetab AF hüvitamist perinataalse või infantiilse algusega HPP raviks. AF ravi juveniilse algusega HPP raviks on toetatud 1-4-aastasele patsiendile, kui ta ei vasta vanusest lähtuvatele kasvuparameetritele, kellel esineb pidev või korduv lihas- ja luuvalu, mis häirib igapäevaelu ja halvendab elukvaliteeti ning ei allu ravile soovitatud kahe erineva tüübi valuvaigistiga; 5-18-aastasele piiratud liikumisvõimega patsiendile (Blecki skaalal 1-6), kellel esineb pidev või korduv lihas- ja luuvalu, mis häirib igapäevaelu ja halvendab elukvaliteeti ning ei allu ravile soovitatud kahe erineva tüübi valuvaigistiga; üle 18-aastasele patsiendile, kellel on täidetud vähemalt kaks nimetatud tingimustest: mittetraumaatiline, korduv, ravimatu või halvasti paranev luumurd, piiratud liikumisvõime (Blecki skaala 1-6), pidev või korduv lihas- ja luuvalu, mis häirib igapäevaelu ja halvendab elukvaliteeti ning ei allu ravile soovitatud kahe erineva tüübi valuvaigistiga. Ravimi hüvitamise aluseks on eritingimustega hinnakokkulepe, mille üheks osaks on ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi hindamaks AF kuluefektiivsust Eesti oludes võrreldes parima toetava raviga HPP imikutel, lastel ja täiskasvanutel.

Kasutatud on Markovi mudelit. Mudeli tsükli pikkus on üks kuu ning rakendatakse pooltsükli korrigeerimist. Mudelisse sisenedes on patsiendi vanus 0 aastat ning ajahorisont on eluaegne (101 aastat). Tervisekassa ei pea põhjendatuks rakendada 101-aastast ajahorisonti. Mingi möödusega võiks olla kasutatav [www.stat.ee](http://www.stat.ee) andmetel leitav oodatav eluiga sünnimomendil 2022. aasta kohta 78,2 aastat. Tegelikult see tõenäoliselt ei peegelda, sest senine jälgimisperiood uuringus on oluliselt lühem ning ka selle jooksul on siiski arvestatav osa patsientidest surnud.

Võrdlusravina on rakendatud parim toetav ravi, mis on asjakohane, sest haiguse algpõhjust kõrvaldav ravi HPP-le täna puudub.

Mudeli kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga ning kõik kulud on esitatud lähtuvalt Tervisekassa perspektiivist. Mudel on kohandatud Eesti oludele.

Kliinilise kasu peamiseks mõjutajaks on patsiendi parem elukvaliteet. AF-ravi parandab lisaks elulemusele HPP-patsientide skeletinäitajaid, füüsilist, motoorset ja respiratoorset võimekust ning vähendab valu. On näidatud, et saadud tulemused püsivad kuni 5 aastat.

Mudelis on arvestatud, et patsiendid saavad AF-i 6 mg/kg kohta nädalas. See on toetatud kliiniliste uuringute ja ravimiomaduste kokkuvõtte andmetega. Ravimikulu arvestus tundub tõepärane ja asjakohane, lisaks tuleks arvestada manustamiskulude minimaalselt õe vastuvõtu kulu 20,07 eurot, kuna vähemalt esialgu toimub ravimi manustamine tervishoiuasutuses. Ravimi manustamiskulu ei olnud mudelist leitav.

---

\* [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443\\_complete\\_Strensiq-Apr-4-16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443_complete_Strensiq-Apr-4-16_e.pdf)

† <https://www.nice.org.uk/guidance/hst23/chapter/1-Recommendations>

AF-ravi parandab oluliselt patsiendi elukvaliteeti, andes tulemuseks 11,43 QALY-t, võrdluses parima toetava ravi 1,48 QALY-t. AF-raviga võidetakse 9,95 QALY-t võrreldes parima toetava raviga. AF raviga kaasnev lisakulu on [redacted] miljonit eurot, andes ICER tulemuseks [redacted] eurot müügiloa hoidja poolt esitatud analüüsi andmetel.

Tervisekassa korrigeeris mudeli sisendites ajahorisondi (78,2 aastat) väärtuse ning sai tulemuseks 9,92 võidetud QALY-t lisakulu [redacted] miljonit eurot ning ICER [redacted] eurot.

Mudeli tulemuste kõige suuremaks mõjutajaks on ravimikulud.

Kulutõhususe analüüsi tulemus on ebasoodne ning ebakindel, tulenevalt vähestest kliinilistest andmetest, adekvaatselt kontrollitud kliiniliste uuringute puudumisest.

#### **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

##### **4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele**

Taotleja andmetel ei ole Eestis täna otseselt teada ühtegi HPP-patsienti. Sellel näidustusel (E83.3) on Eestis 2022. aastal soodusravimeid kasutanud 6 ja tervishoiuteenuseid 9 isikut, kuid tuleb arvesse võtta, et antud näidustus sisaldab endas ka mõningaid teisi fosforiainevahetusega seotud haigusi. Taotleja on arvestanud ühe patsiendi ravikuludega esimesel aastal, kummalgi järgneval kahel aastal võiks lisanduda 1 patsient.

Ühe lapspatsiendi (kuni 13 kg) aastane ravi AF-ga maksab [redacted] eurot, lisaks manustamiskulud 3130,92 eurot (õe teenus) Ühe täiskasvanud patsiendi (70 kg) aastane ravi AF-ga maksab [redacted] eurot, lisaks manustamiskulud 6261,84 eurot (õe teenus). Manustamiskulusid ei teki juhul, kui patsient või tema lähedane õpetatakse ravimit iseseisvalt manustama. Võib eeldada, et ravivajadus on eluaegne.

##### **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 kasutamispriirangutest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Erialaekspert on võimalike rakendustingimustena välja toonud järgmise: eelnevalt peab olema patsiendil molekulaarselt ja/või ensümaatilisel kinnitatud HPP koos haigusvormi hindamisega. Ekspert soovib teenuse anda teenuse osutamise õigus vaid piirkondlikule haiglale, et ravi alustaks ja jälgiks pärilike ainevahetushäirete või luuhaiguste ravis kogunud spetsialist. Raviarve eriala pediaater-endokrinoloog (E680).

Kanada ja Inglismaa ekspertide soovitustest lähtuvalt võib kaaluda AF hüvitamist perinataalse või infantilise algusega HPP raviks. AF hüvitamisele juveniilse HPP ravis võib seada täiendavaid tingimusi: pidev või korduv, adekvaatsele valuravile allumatu lihas- või luuvalu, kasvupeetus, piiratud liikumisvõime ning mittetraumaatilised, korduvad, ravimatud või halvasti paranevad luumurrud, ravi alustamise nõue enne 19-aastaseks saamist. Enne ravi alustamist võiks määrata seerumi kaltsiumi ning plasma PLP ja PPI kontsentratsioonid, kuna nimetatud näitajate kõrgemad väärtused on olnud seotud halvema ravile reageerimisega.

Lisaks võib kaaluda patsiendipõhise eelarvelaega hinnakokkuleppe sõlmimist, analoogselt teistele kulukatele ensüümhaiguste ravimitele.



#### 4. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Lapseea algusega hüpofosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga, 1 mg	
Ettepaneku esitaja	AstraZeneca Eesti OÜ	
Teenuse alternatiivid	parim toetav ravi	
Kulutõhusus	ICER QALY [redacted] eurot.	Ebakindel.
Omaosalus	n/a	
Vajadus	patsientide arv Eestis: taotluse kohaselt: 1 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 156-312	.pole teada
Teenuse piirhind	[redacted], [redacted] eurot	1 mg
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. punktid 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	x,xx-x,xx mln eurot	Laps (13 kg) või täiskasvanu (70 kg)
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenus on suunatud ensüümasendusraviks molekulaarselt ja/või ensümaatilisel kinnitatud lapseea algusega hüpofosfataasia ensüümasendusraviks.</p> <p><i>Alfaasfotaas on inimese rekombinantne mittekoespetsiifiline aluselise fosfataasi (TNSALP) ensüüm, mis on näidustatud perinataalse/infantiilse ja juveniilse algusega HPP luuvormi raviks. Pikaegne ravi alfaasfotaasiga on patsientidele suhteliselt ohutu ja hästi talutav. Ravimi kulutõhusus Eesti kontekstis on ebasoodne. 1 patsiendi aastane ravi maksaks ravikindlustusele [redacted]-[redacted] mln eurot, olenevalt sellest, kas tegu on lapse või täiskasvanuga.</i></p>	

#### 5. Kasutatud kirjandus

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443\\_complete\\_Strensiq-Apr-4-16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443_complete_Strensiq-Apr-4-16_e.pdf)

<https://www.nice.org.uk/guidance/hst23/chapter/1-Recommendations>