

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

| | |
|------------------------|--|
| Teenuse nimetus | Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral, 1000 mg |
| Taotluse number | 1529 |
| Kuupäev | 07.2023 |

1. Lühikokkuvõte taotlusest

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 komisjonis. Komisjon soovitas Tervisekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest ravimi kliiniline efektiivsus oli tõendamata ning ravimi kulutõhusus jäi äärmiselt ebasoodsaks.

α 1-antitrüpsiini (ka alfa-1 proteinaasi inhibiitor, edaspidi ka AAT) puudulikkus (RHK-10 järgi E88.0) on haruldane pärilik haigus, mida iseloomustab madal AAT kontsentratsioon või aktiivsus seerumis. 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 KOK-i 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. Taotluse eesmärk on α 1-antitrüpsiini asendusravi rahastamine, et seeläbi pidurdada kopsuemfüseemi progresseerumist α 1-antitrüpsiini raske puudulikkuse korral.

Ravim Respreeza (α 1-antitrüpsiin) näidustatud¹ säilitusraviks emfüseemi progresseerumise aeglustamiseks täiskasvanutel, kellel on dokumenteeritud raske alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkus. Respreeza manustamine suurendab ja hoiab alal alfa-1 proteinaasi inhibiitori taset, mille tulemusena aeglustub emfüseemi progresseerumine.

Respreeza ohutust ja efektiivsust on hinnatud randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus RAPID², millele järgnes kaheaastane avatud jätku-uuring (RAPID-OLE³). Uuringusse RAPID kaasati 180 AAT puudulikkusega (seerumi kontsentratsioon < 11 μ M) mitte suitsetavat patsienti, kelle forsseeritud väljahingatava õhu maht esimese sekundi jooksul (FEV₁) oli 35-70% eeldatavast. Patsientidele manustati kord nädalas intravenoosselt kas α 1-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

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/respreeza-epar-product-information_et.pdf

² Chapman, K. R. et al. (2015). Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 386(9991):360-368.

³ McElvaney, N. G. et al. (2017). Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *The Lancet. Respiratory Medicine*, 5(1), 51-60.

alustamisest. Kopsukoe tihedus määratuna kompuutertomograafia on korratav ja tundlik tulemusnäitaja, näidates kopsukoe hävinemist ja seega haiguse raskusastet paremini kui traditsioonilised kopsufunktsiooni parameetrid (FEV_1 vähenemine, suremus, tervisestaatus), samal ajal nende näitajatega korreleerudes^{3,4}. 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 (FEV_1 , ägenemiste arv, kestus ja raskusaste, tervisega seotud elukvaliteet, suremus jt). Uuringul puudus piisav statistiline võimsus nende näitajate erinevuse tuvastamiseks.

Uuringusse RAPID-OLE kaasati RAPID uuringust 140 patsienti (76 eelnevalt asendusravi saanud patsienti ehk ravi varajase alustamisega rühm, 64 eelnevalt platseebot saanud patsienti ehk ravi hilise alustamisega rühm), kes said järgneva 24 kuu jooksul intravenooset ravi α_1 -antitrüpsiiniga annuses 60 mg/kg nädalas. 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, kuid püsis sarnane varajase ravi alustamisega grupis, langedes väärtuselt -1,51 g/L/a väärtuseni -1,63 g/L/a. Seega on ravi α_1 -antitrüpsiiniga 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^{3,4}.

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, $p=0,002$)⁵.

Kuigi kliinilised uuringud pole näidanud AAT asendusravi efekti suremusele, tulenevalt suure hulga patsientide ja pika jälgimisperioodi vajadusest, ei ole ka edaspidi tõenäoliselt eetilise või võimalik viia läbi platseebo-kontrollitud uuringuid selle tulemusnäitaja hindamiseks. 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^{3,4}.

Meditsiinilise eksperdi sõnul kasutatakse täna AAT puudulikkuse ravis erinevaid KOK haiguse ravimeid (pikatoimelised beeta-2 agonistid (LABA), pikatoimelised antikolinergilised ained (LAMA), inhaleeritavad glükokortikosteroid (IKS)) ja teisi mittemedikamentooseid sekkumisi (nt suitsetamisest loobumine, koormustaluvuse ja kehakoostise parandamine, hapnikravi, kopsuahahtu vähendav kirurgia, immuniseerimine). Nendest on aga vähene või lühiajaline kasu ning toime haiguse algpõhjusele puudub. Sümptomaatilise toimega ravimid on diagnoosi E88.0 korral

⁴ Chapman, K. R. et al. (2018). Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13, 419-432.

⁵ Edgar, R. G. et al. (2017). Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 1295-1308.

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. Kopsusiirdamise eelne käitlus (teenus 100407, piirhinnaga 4607,84 eurot), kopsusiirdamine (teenus 100408, piirhinnaga 6 688,22 eurot) ja sellele järgnevad ravipäevad (teenused 354R-356R, piirhindadega 716,34 eurot, 367,83 eurot ja 82,54 eurot) on rahastatud Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu. Ainus saadaolev AAT puudulikkuse põhjuslik ravi on intravenoosne AAT asendusravi, mille eesmärk on tõsta seerumi AAT tase üle kaitsva toimega piirmäära (11 µM).

GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) ravijuhendi⁶ järgi võib AAT asendusravi aeglustada emfüseemi progressiooni (tõenduspõhisuse kategooria B*). Kliinilistele uuringutele toetudes on AAT puudulikkuse asendusraviks sobivaim mittesuitsetanud või suitsetamisest loobunud patsient, kelle FEV₁ on vahemikus 35-60% (tõenduspõhisuse kategooria B). Hiljutise kompuutertomograafial põhineva uuringu alusel soovitatakse asendusravi ka neile, kelle kopsufunktsioon on paremini säilinud (FEV₁ > 65%), kuid kellel on tegemist progresseeruva kopsuhaigusega.

Saksamaa kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (COPD) ravijuhend⁷ soovib AAT asendusravi patsientidele, kelle FEV₁ on 30-65% eeldatavast ja/või aastane FEV₁ kadu on >50 ml, seejuures tuleks individuaalsetel alustel kaaluda asendusravi suitsetamisest loobunud patsientidel, kelle FEV₁ >65%, kuid kelle kopsufunktsiooni langus progresseerub kiiresti.

Alfa-1 sihtasutuse (*Alpha-1 Foundation*) sponsoreerimisel valminud ekspertide komitee koostatud ravijuhend⁸ soovib intravenoosset AAT asendusravi AAT puudulikkusega patsientidele, kelle FEV₁ on vahemikus 30-65% (tugev soovitus, kõrge kvaliteediga tõenduspõhisus). Kui FEV₁ >65%, soovitatakse individuaalset lähenemist igale patsiendile, võttes arvesse võimalikku kasu kopsufunktsiooni säilitamisel, ravi kulusid ja puudulikkude tõendusmaterjali kasu kohta sel populatsioonil (tugev soovitus, madala kvaliteediga tõenduspõhisus).

Hispaania kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (COPD) ravijuhend⁹ soovib AAT asendusravi patsientidele, kellel on raske AAT puudulikkus ja PiZZ fenotüüp või haruldased puudulikkuse variandid.

⁶ Vogelmeier C. et al. (2023). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 Report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

⁷ Vogelmeier, C. et al. (2018). Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie*, 72(4), 253-308.

⁸ Sandhaus, R. A. et al. (2016). The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Journal of the COPD Foundation*, 3(3), 668-682.

⁹ Miravittles M et al. (2017). Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017 Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Archivos de Bronconeumología*, 53(6): 324-335.

* Piiratud tõenduspõhisus – andmed tulenevad piiratud patsientide arvuga randomiseeritud kontrollitud uuringutest, nende *post hoc* või alagrupi analüüsist või randomiseeritud uuringute metanalüüsist; väike randomiseeritud kontrollitud uuringute arv või esinevad olulised puudused

Tšehhi kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (COPD) ravijuhend¹⁰ soovib AAT asendusravi patsientidele, kelle FEV₁ on vahemikus 30-60% eeldatavast ning kes ei ole aktiivsed suitsetajad.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimpreparaadi Respreeza 1000 mg N1 hind haiglaapteegile koos käibemaksuga on ■■■ eurot. Respreezat manustatakse üks kord nädalas annuses 60 mg/kg intravenoosse infusiooni teel. Ravimpreparaat sisaldab infusioonilahuse pulbrit ja lahustit, millest valmistatud lahuse stabiilsus on tõestatud kuni kolme tunni jooksul. Eelnevast tulenevalt ja arvestades ka patsientide väikest arvu, ei ole tõenäoliselt võimalik ühele patsiendile vajalikust doosist ülejääva annuse manustamine teisele patsiendile. Patsientide keskmine kehakaal oli RAPID uuringus 75,9 kg, millele vastab Respreeza annus 4554 mg ja vajalik on viis viaali ravimit. Viie viaali kasutamisel on võimalik valmistada sobiv infusioonilahuse annus patsientidele kehakaaluga vahemikus 66,7-83,3 kg. Keskmise patsiendi ühe ravinädala maksumus on ■■■ eurot, 4-nädalane ravi maksab ■■■ eurot ja aastane (52 nädalat) ravi ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)¹¹ ei soovita hetkel alfa-1 proteinaasi inhibiitori hüvitamist raske AAT puudulikkuse korral. Taotluse hindamine on ravimi müügiloa hoidja palvel praegu peatatud ning pole teada, millal hindamine jätkub. Tõdeti, et kliinilise uuringu tulemused viitavad, et AAT asendusravi aeglustab võrreldes platseeboga kopsutiheduse vähenemist. Samas võiks see ravi pakkuda kasu ka patsientide elukvaliteedile, kõndimiskaugusele ja kopsufunktsioonile, kuid seda kasu pole tõestatud. Samuti on tulemused ebaselged elulemuskasu osas. Kulutõhusus oli väga ebakindel ja ületas NICE poolt aktsepteeritavat suurusjärku – ICER QALY saadi 648 948 £.

Šotimaa (SMC)¹² ei soovita alfa-1 proteinaasi inhibiitori hüvitamist raske AAT puudulikkusega patsientide säilitusraviks. Leiti, et ravi alfa-1 proteinaasi inhibiitoriga vähendab kopsukoe tiheduse languse kiirust, kuid puuduvad usaldusväärsed tõendid selle tulemuse kliinilise olulisuse kohta. Samuti pole uuringutega tõendatud, et AAT asendusravi vähendaks kopsuhaiguse ägenemiste arvu, nende kestust ja raskusastet ega ka kopsufunktsiooni või elukvaliteedi paranemist. Baasstsenaariumi ICER QALY saadi 274 390 £. Lühema ajahorisondi kasutamine ja kopsusiirdamiste osakaalu vähendamine või kriteeriumite kitsendamine muutis ICER QALY väärtused veelgi suuremaks – ICER QALY jäi vahemikku 283 000 £ kuni 637 000 £.

Iirimaa (NCPE)¹³ ei soovita Respreeza hüvitamist, kuna ravimi kasutamist ei peetud kulutõhusaks piirmäära 45 000 eurot/QALY juures. Müügiloahoidja esitatud analüüsi järgi oli Respreeza ICER QALY 581 322 eurot, kuid tulemusega on seotud märkimisväärne ebakindlus, sest puudub kliiniline tõendus ravimi elulemuskasu osas. Mudelis oli hinnatud ravi efekti suremusele kopsutiheduse vähenemise järgi, kuid nende näitajate vahel pole leitud tugevat seost.

¹⁰ Koblizek V. et al. (2013). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech, 157(2): 189-201.

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10017/documents>

¹² <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/human-alpha-1-proteinase-inhibitor-respreeza-fullsubmission-115716/>

¹³ http://ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/12/NCPE-website-summary_Final-respreeza.pdf

Kanada (CADTH)¹⁴ toetab alfa-1 proteinaasi inhibiitori kasutamist raske AAT puudulikkuse korral patsientidel, kellel on kopsuemfüseem ja kes pole suitsetanud vähemalt 6 kuud, kuid ainult tingimusel, et ravimi hind langeb soovitud tasemeni. Ravimi kulutõhusus oli väga ebakindel, kordusanalüüsi ICER QALY saadi 664 549 \$. Et pidada ravimi kasutamist kulutõhusaks (ICER QALY 50 000 \$), peaks selle hind langema vähemalt 93%.

Austraalia (MSAC)¹⁵ ei toeta AAT asendusravi hüvitamist, kuna selle tõenduspõhisust peeti nõrgaks ning ravi polnud kulutõhus, baasstsenaariumi ICER QALY > 200 000 \$.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloo hoidja esitas kulutõhususe analüüsi, kus AAT asendusravi võrreldakse parima toetava raviga. Analüüsi läbiviimiseks kasutati semi-Markov mudelit, kus on 5 tervisestaadiumit. Patsiendid jaotati kaheks: siirdamisjärjekorras olevad patsiendid ja patsiendid, kellele siirdamist ei tehta. Siirdamisjärjekorras olevad patsiendid püsivad seal kuni lõikuseni, seejärel patsiendid, kas surevad siirikuga või elavad siirikuga edasi. Siirdamise läbinud patsiendid Respreezat ei saa. Patsiendid, kellele siirdamist ei tehta, püsivad samas staadiumis kuni surmani. 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

¹⁴ <https://www.cadth.ca/alpha1-proteinase-inhibitor-human>

¹⁵ <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1530-public>

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 [redacted] eurot ([redacted] LY); ICER QALY [redacted] eurot ([redacted] QALY);
- 20-aastane ajahorisont: ICER LY [redacted] eurot ([redacted] LY); ICER QALY [redacted] eurot ([redacted] QALY);
- 10-aastane ajahorisont: ICER LY [redacted] eurot ([redacted] LY); ICER QALY [redacted] eurot ([redacted] QALY).

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

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja ja meditsiinilise eksperdi hinnangul võib haiguse geneetilist levimust arvesse võttes olla Eestis ca 800 AAT puudulikkusest tingitud emfüseemiga inimest. Taotleja põhines patsientide prognoosi tegemisel Tervise Arengu Instituudi andmetele (E88.0), samas kuulub sinna diagnoosi alla kaks diagnoosi: AAT puudulikkus ja bisalbumineemia. Diagnooside omavaheline jaotus pole aga teada ning seetõttu puudub täpne ülevaade kui palju patsiente tegelikult põevad AAT vaegust. Lisaks toob taotleja välja, et patsientide arvu täpne diagnoosimine on keeruline ka seetõttu, et haigus on praegu Eestis aladiagnoositud. Esmalt eeldati Eesti kopsuarstidelt kogutud informatsiooni alusel, et võiks Eestis olla ca 30 AAT puudulikkusega ja sellest tingitud emfüseemiga patsienti. Kuna kõik patsiendid ei sobi AAT asendusravile, siis eeldati esmalt, et esimesel aastal alustaks raviga 7 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. Meditsiiniline ekspert oli selle esialgse hinnanguga nõus.

Tuginedes taotleja esialgsele prognoosile sai Tervisekassa järgmised tulemused:

| Aasta | Patsientide arv | | Ravimi viaalide arv | Kulu (€) |
|-------|-----------------|-----------------|---------------------|------------|
| | Uued* | Ravi jätkajad** | | |
| I | 7 | 0 | 910 | [redacted] |
| II | 13 | 7 | 3510 | [redacted] |
| III | 5 | 20 | 5850 | [redacted] |
| IV | 5 | 25 | 7150 | [redacted] |

* uued patsiendid saavad ravi 26 nädalat

** ravi jätkajad saavad ravi 52 nädalat

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. Tuginedes uutele prognoosidele sai Tervisekassa järgmised tulemused:

| Aasta | Patsientide arv | | Ravimi vialide arv | Kulu (€) |
|-------|-----------------|------------------------------|--------------------|----------|
| | Uued* | Ravi jätkajad ^{1**} | | |
| I | 3 | 0 | 390 | ■ |
| II | 3 | 3 | 1170 | ■ |
| III | 3 | 6 | 1950 | ■ |
| IV | 3 | 9 | 2730 | ■ |

Ravimitootja töö 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.

Tervisekassa hinnangul on patsientide prognoos ja sellest tulenevalt ka eelarvemõju prognoos üsna ebakindel. AAT puudulikkus on täna Eestis aladiagnoositud ning ravi vajavate patsientide arvu on keeruline ette ennustada. Uue ravi võimaldamine võib diagnoositavate patsientide arvu tõsta ning kasvada võib ka ravimi hüvitamisega kaasnev eelarvemõju. Riski eelarvele aitaks vähendada eelarvelaega hinnakokkulepe.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole põhjendatud.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kui teenuse kasutamisel peetakse kinni rakendustingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks –

Taotleja hinnangul on vajalikud järgmised teenuse kohaldamise tingimused:

Intravenooset asendusravi α_1 -antitrüpsiiniga alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel mittediagnostiseeritud täiskasvanud patsientidel järgmiste tingimuste korral:

- 1) patsiendil on raskekujuline pärilik AAT puudulikkus, mis on määratud nii genotüübiliselt kui ka fenotüübiliselt (näiteks PiZ/Z fenotüüp või muud haruldased puudulikkust determineerivad variandid), seerumi AAT tase $<11 \mu\text{mol/L}$ ($<600 \text{ mg/L}$) ning on välja kujunenud ja kopsuarsti poolt diagnoositud sellest tingitud emfüseem ja/või bronhiektasid või esineb nekrotiseeriv pannikuliit;
- 2) FEV₁ on $\geq 30\%$ eeldatavast ja 12 kuu FEV₁ langus ületab 50 mL.

Ravi lõpetamise kriteerium:

Kui ühe aasta möödumisel ravi alustamisest inimese α_1 -antitrüpsiiniga (kood ***R) ei ole vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul patsiendil esineva

kopsuemfüseemi progresseerumine ravi tulemusel kliiniliselt oluliselt paranenud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga, lõpetatakse ravi selle preparaadiga.

Meditsiiniline ekspert on ravi osutamise vastunäidustustena välja toonud PiMZ genotüübi, AAT-tekke maksakahjustuse ja maksasiiriku olemasolu ning immunoglobuliin A puudulikkuse (selektiivne või raske), sest nendel inimestel on plasmapõhiste ravimite manustamisel risk raskete ülitundlikkusreaktsioonide (anafülaksia) tekkeks toodetes sisalduvate väikeses koguses vastavate immunoglobuliini jääkide tõttu. Samuti on ekspert välja toonud, et AAT-asendusravi kandidaadil ei tohiks olla ühegi teise organi haigust, mis võiks piirata patsiendi eluiga (neeru-, südamepuudulikkus, pahaloomuline kasvaja jne), raviteenuse saaja peab olema loobunud suitsetamisest vähemalt kuus kuud ning jääma suitsuvabaks ka edaspidi, olema valmis iganädalaseks haiglaviisidiks, nõustuma iganädalase perifeerse veenitee rajamisega või siis implanteeritud reservuaariga tsentraalveenikateetri paigaldamisega (võimaldab pikaajalist ravi).

5. Kokkuvõte

| | |
|--|---|
| | Vastus |
| Teenuse nimetus | Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral, 1000 mg |
| Ettepaneku esitaja | Eesti Kopsuarstide Selts |
| Teenuse alternatiivid | Parim toetav ravi (sümptomaatiline ravi bronhodilataatorite ja glükokortikosteroididega) |
| Kulutõhusus | Ebasoodne ja väga ebakindel: <ul style="list-style-type: none"> • 50-aastane ajahorisont ICER QALY ■■■■ eurot; • 20-aastane ajahorisont ICER QALY ■■■■ eurot • 10-aastane ajahorisont ICER QALY ■■■■ eurot. |
| Omaosalus | Pole vajalik |
| Vajadus | Täpne patsientide prognoos jääb ebakindlaks. Viimase info järgi vajaks esimesel aastal Respreeza ravi 3 patsienti ning teisel, kolmandal ja neljandal aastal vastavalt 6, 9 ja 12 patsienti. Teenuse kasutamise kordade arv aastas 390-2730 |
| Teenuse piirhind | ■■■■ eurot |
| Kohaldamise tingimused | Vajalikud, välja toodud punktis 4.4. |
| Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku | Viimaste andmete põhjal võiks I aasta olla ■■■■ eurot, II aasta ■■■■ eurot, III aasta ■■■■ eurot ja IV aasta ■■■■ eurot. Kuna patsientide prognoos on ebakindel, jääb täpne eelarvemõju prognoos samuti ebakindlaks. |
| Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta | Eesti Kopsuarstide Selts taotleb alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral kasutatava emfüseemi progresseerumise vastase asendusravi lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Kliiniliste uuringutega on tõendatud Respreeza (α 1-antitripsüüni) kopsukoe tiheduse langust aeglustav toime vähemalt nelja aasta vältel, |

| | |
|--|---|
| | kuid pole selge, kas see teiseneb kliiniliselt oluliseks toimeks. Pole usaldusväärseid andmeid selle kohta, kas ravimi kasutamine vähendab ägenemiste arvu, kestus ja raskusastet, kas ravim parandab elukvaliteeti või kopsufunktsiooni ning kas ja milline on selle elulemuskasu. Ravimi kulutõhusus on ebasoodne ja ebakindel. Ravimi eelarvemõju suur ja ebakindel. |
|--|---|