

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa Liivalaia 36, ruum Andromeeda

12.03.2025 nr 2

Algus kell 15.30, lõpp kell 16.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)

Võtsid osa: Marko Tähnas (Tervisekassa)

Helen Ilumets (Eesti Arstide Liit)

Kärt Veliste (Sotsiaalministeerium)

Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)

Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)

Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts) (*edastas seisukohad kirjalikult*)

Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)

Komisjoni korraldaja: Keili Kõlves-Toompuu (Tervisekassa)

Protokollija: Kati-Riin Väsaste (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga või alfaavalglükosidaasiga, taotlus nr **1646** (Lisa 8. Swixx Biopharma OÜ taotlus, kulutõhususe hinnang)

1. ALFAAVALGLÜKOSIDAAS

Taotlus: Swixx Biopharma OÜ taotleb uue ravimikomponendi alfaavalglükosidaasi lisamist olemasolevasse tervishoiuteenusesse 239R „Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga“

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumite alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pompe tõbi (RHK-10 E74.0) on kaasasündinud ensüümipuudulikkus, mille korral happelise alfa-glükosidaasi puudus põhjustab glükogeeni ladestumist erinevates kudedes, mis viib progresseeruva lihasnõrkuse, kardiomüopaatia ja/või hingamispuudulikkuse tekkeni ning võib lõppeda enneaegse surmaga.

Pompe tõvi jaguneb kliinilise avaldumise järgi:

- 1) kiiresti progresseeruv imikuea vorm ehk IOPD – hõlmab patsiente, kelle sümptomid avalduvad alla 12 kuu vanuses kardiomüopaatia. IOPD sümptomid avalduvad esimestel elukuudel (mõnikord juba esimestel elupäevadel). IOPD peamine iseloomustav tunnus on kardiomüopaatia või kardiomegalia esinemine; teised sageli esinevad sümptomid on hüpotoonia ja hingamisraskused. Patsientidel võib esineda ka lihasnõrkust, toitmisraskuseid ja kasvupeetust. Ravimata jätmise korral on haiguse vorm surmav ja enamik imikuid sureb kardiorespiatoorse puudulikkuse tõttu 12 kuu jooksul pärast sündi;
- 2) hilise alguse ja aeglasema kuluga vorm ehk LOPD – hõlmab patsiente, kelle sümptomid avalduvad kas alla 12 kuu vanuses ilma kardiomüopaatia või tekivad vanuses 12 kuud ja

hiljem. Nendel patsientidel esineb mitmesuguseid sümptomeid, sealhulgas skeetilihaste (k.a hingamislihaste) funktsiooni pidevat langust, südamepuudulikkust, neuroloogilisi, seedetrakti ja vaskulaarseid ilminguid. Kuna sümptomid võivad avalduda igal ajal imikueast täiskasvanueani on LOPD kulg aeglasem ja varieeruvam, kuid sõltumata sellest põhjustab ka see haiguse vorm ravimata jätmisel progresseeruvat puuet, sh liikumisvõime kaotust ja sõltuvust ratastoolist ja/või hingamisaparaadist. Kõige sagedasem surmapõhjus LOPD patsientidel on hingamispuudulikkus.

LOPD globaalne esinemissagedus on hinnanguliselt 1 juht 57 000 elussünni kohta ja IOPD puhul hinnanguliselt 1 juht 138 000 elussünni kohta. Tartu Ülikooli Kliinikumi uurimuse kohaselt diagnoositi 1990 – 2017 aastatel vaid 1 Pompe tõve juht. Kui arvestada, et Eesti rahvaarv 2024. aasta alguse seisuga oli 1,37 miljonit, siis võib Eestis LOPD levimus olla 3-5 isikut. Taotlejale teadaolevalt on Eestis hetkel Pompe tõve ravil ainult kaks isikut, seega on võimalik, et Eestis on veel mõni diagnoosimata või valediagnoosiga Pompe tõvega patsient.

Pompe tõvega patsientide diagnoosimine on tihti hilineunud, sest sümptomid kattuvad teiste neuromuskulaarsete haigustega, mistõttu diagnoositakse patsientidel sageli muid seisundeid nagu lihasdüstroofiad, müopaatid ja teised motoneuroni haigused. LOPD kahtluse korral hõlmab diagnostiline protokoll lihasjõu ja -funktsiooni kliinilist hindamist ning laboratoorset ja geneetilist testimist.

Kuigi patsientidel ei pruugi ilmned otseseid kliinilisi sümptomeid kuni 1,6 – 4 kuu vanuseni IOPD puhul või 20 – 50 aasta vanuseni LOPD puhul, siis glükogeeni akumulatsioon ja degeneratiivne lihaspatoloogia algavad sünnist. Seetõttu võib varajane diagnoosimine ja sekkumine aidata piirata edasise lihaskahjustusi ja säilitada või parandada funktsiooni, vähendades glükogeeni akumulatsiooni Pompe tõvega patsientidel. LOPD-ga patsientide keskmine sümptomite avaldumise vanus hetkel on 29 aastat.

Alternatiivne ravi:

Pompe tõve ravi peamised eesmärgid on hingamisteede, luu- ja lihaskonna ning motoorse funktsiooni säilitamine, haiguse progresseerumise aeglustamine ning tüsistuste ja surma ennetamine. Pompe tõve progresseerumise aeglustamiseks kasutatakse ensüümasendusravi (ERT). Tänapäevane ülemaailmne ERT ravistandard on alglükosidaas alfa (Myozyme), mis on Eestis kättesaadav tervishoiuteenuse 239R raames „Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga“.

Tervishoiuteenus 239R on rahastatud järgmiste tingimuste korral:

- ravi rakendatakse juhul, kui diagnoos on kinnitatud piirkondlikus haiglas;
- hilise algusega Pompe tõve (LOPD) patsientidelt võtab Tervisekassa tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui neljaliikmelise eksperdikomisjoni (neuroloog, füsioterapeut, pulmonoloog, geneetik) hinnangul on patsient saavutanud ravivastuse vähemalt kuus kuud kestnud alglükosidaas alfa raviga;
- pompe tõve imikuea vormi (IOPD) korral alustatakse ravi eksperdikomisjoni otsusel, kuid eelnev ensüümasendusravi ei ole nõutav.
- Tervisekassa katab Pompe tõve ravi kulud maksimaalselt 606 korra eest aastas, tingimusel et ravivastus püsib.

Lisaks ERT-le saavad patsiendid individuaalsete raviplaanide abil koostöös multidistsiplinaarse meeskonnaga ka palliatiivset ja sümptomeid toetavat ravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust on uuritud randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises III faasi uuringus COMET, millesse kaasati 100 ensümaatilisel kinnitatud LOPD-ga patsienti vanuses ≥ 3 aastat, kes ei olnud varem ravi saanud. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama avalglükosidaas alfat ($n=51$) või alglükosidaas alfat ($n=49$). Keskmine vanus ravi alguses oli 48,1 aastat (16 – 78). Uuringu esmane analüüsiperiood kestis 49 nädalat. Esmane tulemusnäitaja oli hingamislihaste funktsioon 49. nädalal, mida mõõdeti kui FVC% (forsseeritud vitaalkapatsiteet) ennustatavast väärtusest püstiasendis võrreldes läheväärtusega. Peamine teisene tulemusnäitaja oli funktsionaalne vastupidavus, mida mõõdeti kui 6 minuti jooksul kõnnitud vahemaa (6MWT; 6-minuti kõnnitest) muutust võrreldes läheväärtusega 49. nädalal.

Tulemused:

- avalglükosidaas alfa ravi saanud patsiendid näitasid 49. nädalaks keskmiselt paremat tulemust võrreldes alglükosidaas alfa ravi saanud patsientidega (+2,89% avalglükosidaas alfa patsientidel vs +0,46%);
- kahe patsientide rühma vahel mõõdetud FVC% (väärtuste paranemine 49.nädalal vs. läheväärtusega) keskmine erinevus ($\Delta 2,43\%$) ei olnud statistiliselt oluline ($p=0,0626$);
- avalglükosidaas alfa ravi saanud patsientide 6MWT keskmine muutus võrreldes läheväärtusega oli +32,21 m, samas kui alglükosidaas alfat saanud patsientidel +2,19 m ($\Delta 30,01$ m; 95% UV: 1,33–58,69), mis oli statistiliselt oluline ($p=0,040$);
- avalglükosidaas alfa ohutusprofiil oli sarnane alglükosidaas alfaga. Ravimivastaste antikehade reaktsioonid olid mõlemas rühmas sarnased – 96% patsientidest tekkisid raviga seotud ravimivastased antikehad.

COMET avatud sildiga jätku-uuringus osales 95 patsienti, kellest 51 patsienti jätkasid ravi avalglükosidaas alfaga ning 44 patsienti viidi üle alglükosidaas alfalt avalglükosidaas alfale. 86 patsienti (91%) jätkas ravi 97. nädalani. Avalglükosidaas alfa ravi jätkanud patsientide FVC% väärtuste paranemine 97. nädalaks võrreldes läheväärtusega oli keskmiselt +2,65% ja alglükosidaas alfalt avalglükosidaas alfale üle viidud patsientidel +0,36%. Avalglükosidaas alfa ravi jätkanud patsientidel paranes 6MWT tulemus 97. nädalaks 18,60 m võrra ning alglükosidaas alfa avalglükosidaas alfaks vahetanud patsientidel paranes 6MWT tulemus 4,56 m võrra. Jätku-uuringu tulemused näitasid avalglükosidaas alfa sarnast ohutusprofiili nii varem ravimata kui ka ravi vahetanud patsientidel.

Mini-COMET oli avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline kohortuuring imikuea vormiga (IOPD) lastel (vanuses 1–12 aastat), kelle haigus süvenes alglükosidaas alfa ravi foonil või kelle ravivastus oli suboptimaalne. Osalejad ($n=22$) jaotati kolme kohorti:

- kohort ($n=6$): avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) 20 mg/kg üle nädala;
- kohort ($n=5$): avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) 40 mg/kg üle nädala;
- kohort ($n=11$): suboptimaalse ravivastusega patsiendid, kes randomiseeriti suhtega 1:1 kas alglükosidaas alfa jätkamisele või avalglükosidaas alfa alustamisele (40 mg/kg üle nädala).

Uuringu peamine eesmärk oli võrrelda avalglükosidaas alfa ja alglükosidaas alfa ohutusprofiile. Ohutusandmed olid kooskõlas mõlema ravimi teadaolevate ohutusprofiilidega. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli kõigis ravirühmades sarnane.

Peamised tulemused teisestest tulemusnäitajates:

- GMFM-88 motoorse testi tulemused paranesid kõigis kohortides, kuid avalglükosidaas alfa 20 mg/kg kohordis oli paranemine kõige tagasihoidlikum;

- QMFT12 motoorse funktsiooni test jäi avalglükosidaas alfa 20 mg/kg kohordis stabiilseks, samas kui teistes kohortides paranes aja jooksul;
- 6MWT (kõnnitest) tulemused: üle 6-aastastel patsientidel, kes said avalglükosidaas alfat 40 mg/kg, paranes testitulemus. Avalglükosidaas alfat 20 mg/kg saanud patsientidel ja alglükosidaas alfa ravi jätkanud patsientidel 6MWT tulemused esmase analüüsiperioodi jooksul ei paranenud.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluneutraalsuse analüüsi, mille tulemusena ühe patsiendi aastase ravi maksumus Tervisekassale on samaväärne. Kuna avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) viaalid on suuremad (100 mg) võrreldes alglükosidaas alfa (Myozyme®) viaalidega (50 mg), on teatud väiksema kaaluga patsientide aastane kulu viaalide arvu ümardamise tõttu (osa viaalist läheb raisku) kõrgem Nexviadyme'i kasutuse puhul, kuid mitte rohkem kui ... € patsiendi kohta aastas. Rohkem kui 58 kg kaaluvate patsientide korral kulude erinevust ei esine, kuna maksimaalne viaalide arv on piiratud (606 viaali alglükosidaas alfat ja 303 viaali avalglükosidaas alfat). Kaks Eestis ravi saavat patsienti kaaluvad üle 80 kg.

Potentsiaalne lisakulu:

Hetkel on Eestis kaks Pompe tõvega patsienti, kes saavad ravi teenuse 239R raames, ning prognoositakse, et kolmandaks aastaks võib ravi vajada veel üks patsient. Tervisekassa võtaks üle kulutused maksimaalselt 606 korra eest patsiendi kohta (arvestades 606 manustamist 50 mg viaali alglükosidaas alfa puhul või 303 manustamiskorda 100 mg viaali avalglükosidaas alfa puhul). Kokku võtaks Tervisekassa üle kulutused maksimaalselt 1212 (2 patsienti × 606 50 mg viaali manustamise) korra eest esimestel aastatel ning 1818 (3 patsienti × 606 50 mg viaali manustamise) korra eest alates kolmandast aastast. Täiskasvanud patsientide korral avalglükosidaas alfa kompenseerimine võrreldes alglükosidaas alfaga täiendavat lisakulu kaasa ei tooks.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et katmata ravi vajadus on pigem tagasihoidlik ning käesolevalt saavad olemasolevad patsiendid ravi alglükosidaas alfaga. Taotleja on välja toonud, et olemasoleva ravi puhul võib paranemine aja jooksul väheneda ja patsiendid võivad vajada siiski hingamisaparaadi tuge. Hingamisfunktsiooni langust algväärtuste juurde on näidanud ka uuringud. Taotluses tuginetud uuringus näitas avalglükosidaas alfa 97. nädalaks 2,29 protsendipunkti võrra paremat FVC väärtust alglükosidaas alfast, mis oli statistiliselt oluline. Sellegipoolest tekkis ravimivastaseid antikehasid mõlemas rühmas võrdselt, mille tõttu võib pikaajaline ravivastuse vähenemine olla probleemiks mõlema toimeaine puhul.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et järgnevate aastate jooksul võib turule lisanduda alglükosidaas alfa biosimilar, mille tulemusena selle hind langeks. Tehes alfaavalglükosidaasi kasutamise teenusekoodi 239R raames võimalikuks võib tekkida probleem, kus ühe ravimi hind on teisest tunduvalt erinev. Komisjon arutles, kas sellisel puhul võib olla põhjendatud alfaavalglükosidaasi saavate patsientide ravi ümber- või tagasilülitamine alglükosidaasalfale. Nenditi, et toimeainete vahetamisega seotud küsimused peaks täpsustama erialaekspertidega, et saada aru, kas ja millistel tingimustel see on mõistlik ja põhjendatud. Komisjon soovib Tervisekassal küsimused erialaekspertidega täpsustada ning seejärel arutletakse taotluse üle komisjonis uuesti.

Komisjoni otsus (ühehäälnel):

Komisjon soovib täpsustada küsimused erialaspetsialistidega ning seejärel arutada taotluse üle uuesti.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Võsaste

Protokollija