

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Ensüümasendusravi 1 TÜ või miglustaatravi 6 mg Gaucher' haiguse 1. tüübi korral
Taotluse number	1032

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Ensüümasendusravi Gaucher' haiguse 1. tüübi korral

Tervishoiuteenuse 332R piirhind on kujundatud toimeainete imiglütseraas 1TÜ ja miglustaat 6 mg maksumustest võrdväärtsetes osakaaludes. Lisaks eeltoodud toimeainetele on Eestis antud näidustusel kasutusel toimeaine velaglütseraas. Hinnatava taotluse eesmärgiks on kindlaks teha, kas toimeaine velaglütseraas on vähemalt samaväärseks alternatiiviks imiglütseraasile ning vajadusel kaasajastada teenuse 332R piirhinna arvutuste aluseks olevate toimeainete loetelu kui ka rakendustingimusi.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Tõenduspõhisuse hindamiseks teostati 2014 aasta 10. mai seisuga Pubmedi andmebaasis otsing märksõnaga *velaglycerase* ning käesolevas hinnangus kasutatakse kõiki leitud prospektiivseid inimestel teostatud uuringuid.

Õnnestus tuvastada üks I/II faasi uuring, kus uuriti velaglütseraasi efektiivsust ning selle uuringu kaks jätkuuringut, kus ühes jälgiti ravi eesmärkide täitmist 48 kuu vältel ning teises muutusi luu mineraalses tiheduses; üks mitmekeskuseline uuring, kus uuriti velaglütseraasi efektiivsust eelnevalt imiglütseraasiga ravi saanud patsientidel; üks III faasi topeltpime randomiseeritud uuring, kus uuriti velaglütseraasi kahe erineva annuse (60 TÜ/kg ja 45TÜ/kg) efektiivsust ning üks III faasi mitmekeskuseline topeltpime randomiseeritud uuring kus uuriti võrdlevalt imiglütseraasi ja velaglütseraasi efektiivsust annusega 60 TÜ/kg.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostumus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati, tulemusnäitaja</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati, ning tulemusnäitaja</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi, tulemusnäitaja</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	Zimran A et al	Ühekeskuseline I/II faasi uuring	12 sümptomitega Gaucher haigusega patsienti	Velaglütseraas 60 TÜ/kg iga 2 nädala tagant esimesed 12 kuud, uuringu jätkufaasis deeskalatsioon 45 TÜ/kg iga	Hemoglobiini kontsentratsiooni ja trombotsüütide hulga tõus ning põrna ja maksa suuruse vähenemine	-	-	48 kuud

				2 nädala tagant 6-9 kuud, edasi 30 TÛ/kg				
2	Elstein D et al	Ühekeskuseline I/II faasi uuringu jätkuuring	12 sümptomitega Gaucher haigusega patsienti	Velaglutse raas 60 TÛ/kg iga 2 nädala tagant esimesed 12 kuud, uuringu jätkufaasis deeskalatsioon 45 TÛ/kg iga 2 nädala tagant 6-9 kuud, edasi 30 TÛ/kg	Ravi eesmärkide täitmine*	-	-	48 kuud
3	Elstein et al	Ühekeskuseline I/II faasi uuringu jätkuuring	12 sümptomitega Gaucher haigusega patsienti	Velaglutse raas 60 TÛ/kg iga 2 nädala tagant esimesed 12 kuud, uuringu jätkufaasis deeskalatsioon 45 TÛ/kg iga 2 nädala tagant 6-9 kuud, edasi 30 TÛ/kg	Luu mineraalse tiheduse muutus, Z-skoori muutus	-	-	69 kuud
4	Zimran A et al	Mitmekeskuseline avatud uuring	40 Gaucher haigusega patsienti, kes eelneva 30 kuu jooksul olid ilma vaheaegadeta saanud ravi imiglütseraasiga	Ravi jätkati velaglutseraasiga (annus sarnane eelneva imiglütseraasi annusega)	Ohutus	Hemoglobiini kontsentratsiooni ja trombotsüütide arvu muutus ning põrna ja maksa suuruse muutus võrreldes ravi algusega	-	12 kuud
5	Gonzalez DE et al	III faasi topeltpime randomiseeritud uuring	25 ravi eelnevalt ensüümasendusravi mittesaanud patsienti	Randomiseeriti suhtes 1:1 annusega 60 TÛ/kg iga 2 nädala	Hemoglobiini kontsentratsiooni ja trombotsüütide hulga tõus ning	-	Randomiseeriti suhtes 1:1 annusega 60 TÛ/kg iga 2 nädala tagant ja annuses 45 TÛ/kg iga	12 kuud

				tagant ja annuses 45 TÛ/kg iga kahe nädala tagant	põrna ja maksa suuruse vähenemine		kahe nädala tagant	
6	Turkia H B et al	III faasi mitmekeskuse line topeltpime randomiseerit ud uuring	34 Gaucher haigusega patsienti, randomiseeriti suhtes 1:1 velaglütseraasi ja imiglütseraasi rühma	Velaglütse raas 60 TÛ/iga kahe nädala tagant	Hemoglobiini kontsentratsiooni ja trombotsüütide hulga tõus ning põrna ja maksa suuruse vähenemine	-	Imiglütseraas 60 TÛ iga 2 nädala tagant	9 kuud

*ravi eesmärgid defineeriti kui

Table 1
Clinical criteria used for benchmark analysis.

Therapeutic goals	Short-term goals (1–2 years)	Long-term goals (2–5 years)
Anemia		
Women	Increase hemoglobin concentration to ≥ 11 g/dl	Maintain improved hemoglobin value achieved in first 1–2 years
Men	Increase hemoglobin concentration to ≥ 12 g/dl	Maintain improved hemoglobin value achieved in first 1–2 years
Thrombocytopenia		
Moderate thrombocytopenia at baseline ($60\text{--}120 \times 10^9/L$)	Increase platelet count 1.5 to 2 times by Year 1	Approach low normal platelet count values by Year 2
Severe thrombocytopenia at baseline ($<60 \times 10^9/L$)	Increase platelet count 1.5 times by Year 1	Continue to improve platelet count slightly (2 times by Year 2)
Hepatomegaly	Decrease liver volume by 20–30% within Years 1–2	Reduce and maintain liver volume to 1.0 to 1.5 times normal OR Reduce liver volume by 30–40% by Years 3–5
Splenomegaly	Decrease spleen volume by 30–50% within Year 1	Reduce and maintain spleen volume to $\leq 2\text{--}8$ times normal OR Decrease volume by 50–60% by Years 2–5
Skeletal pathology	–	Improve trabecular BMD by 3–5 years

2.2. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulem	Velaglütseraas 9 kuud	Velaglütseraas 48 kuud
1	Hemoglobiini kontsentratsiooni tõus	+19,2%	+21,7%
	Trombotsüütide arvu tõus	+67,6%	+157,8%
	Põrna suuruse muutus	-18,2%	-42,8%
	Maksa suuruse muutus	-49,5%	-79,3%

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulem	Velaglütseraas	-
2	Ravi eesmärk hb kontsentratsiooni osas	Kõik patsiendid saavutasid ravi eesmärgi 9-ks ravikuuks	
	Ravi eesmärk tr arvu osas	Kõik patsiendid saavutasid ravi eesmärgi 36-ks ravikuuks	
	Ravi eesmärk põrna suuruse osas	Kõik patsiendid saavutasid ravi eesmärgi 9-ks	

		ravikuuks	
	Ravi eesmärk maksa suuruse osas	Kõik patsiendid saavutasid ravi eesmärgi 9-ks ravikuuks	

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulem	Velaglütseraas	-
3	Lülisamba Z-skoori muutus 69 ravikuuks	0,68 95% CI 0,35- 1,01 p≤0,05 võrreldes ravi alustamiseelse väärtusega	
	Reieluu kaela Z-skoori muutus 69 ravikuuks	0,40 95% CI 0,18- 0,62 p≤0,05 võrreldes ravi alustamiseelse väärtusega	

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulem	Velaglütseraas	-
4	Hemoglobiini kontsentratsiooni muutus	-0,101 g/l 95% CI -0,272-0,07	
	Trombotsüütide arvu muutus	+7,04% 95% CI 0,54%-13,53%	
	Põrna suuruse muutus	-5,05% 95% CI -10,77%- -0,35%	
	Maksa suuruse muutus	-0,03% 95% CI -2,63%-2,56%	

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulem	Velaglütseraas 60 TÜ/kg	Velaglütseraas 45 TÜ/kg
5	Hemoglobiini kontsentratsiooni tõus	+24,3 g/l 95% CI 17,2-31,4	+24,4 g/l 95% CI 14,9-33,9
	Trombotsüütide arvu tõus	+50,9 x 10 ⁹ /l 95% CI 24,0-77,8	+40,9 x 10 ⁹ /l 95% CI 11,2-70,6
	Põrna suuruse muutus	-50,4% 95% CI -62,1%- -38,6%	39,9% 95% CI -51,9%- -27,9
	Maksa suuruse muutus	-17% 95% CI -27,0%- -7,0%	-6,2% 95% CI -18,1%-5,6%

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulem	Velaglütseraas 60 TÜ/kg	Imiglütseraas 60 TÜ/kg
6	Hemoglobiini kontsentratsiooni tõus	+16,2 g/l	+16,2 g/l
	Trombotsüütide arvu tõus	+110,4 x 10 ⁹ /l	+144,4 x 10 ⁹ /l
	Põrna suuruse muutus	-1,86% keha massist	-1,94% keha massist
	Maksa suuruse muutus	-1,24% keha massist	-1,17% keha massist

Refereeritud uuringute alusel võib järeldada:

- velaglütseraas on efektiivne ja ohutu ensüümasendusravi Gaucher haigusega patsientidel
- velaglütseraas on efektiivne ja ohutu ka eelnevalt imiglütseraasiga ravi saanud patsientidel
- võrdlevas randomiseeritud uuringus oli velaglütseraas vähemalt sama efektiivne kui imiglütseraas

2.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Kliinilistes uuringutes olid patsientide kõige tõsisemad kõrvaltoimed ülitundlikkusreaktsioonid.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioonide kõige sagedamini täheldatud sümptomid olid järgmised: peavalu, pearinglus, hüpotensioon, hüpertensioon, iiveldus, väsimus/asteenia ja pürektsia/kehatemperatuuri tõus. Ainus ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoime oli infusiooniga seotud reaktsioon.

Tabelis 1 esitatud kõrvaltoimeid esines 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel. Teave on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi, kasutades MedDRA termineid. Sageduseks on märgitud väga sage ($\geq 1/10$) või sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: VPRIV-i kasutamisel 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Kõrvaltoime	
	Väga sage	Sage
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkusreaktsioon
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus	
Südame häired		tahhükardia
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, hüpotensioon, õhetus
Seedetrakti häired		kõhuvalu/valu ülakõhus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve, nõgestõbi
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	luuvalu, artralgia, seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	infusiooniga seotud reaktsioon, asteenia/väsimus, pürektsia/kehatemperatuuri tõus	
Uuringud		aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, neutraliseerivate antikehade tekkimine

2.4. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenust osutatakse spetsialiseeritud regionaalhaiglates asuvates hematoloogia osakondades: Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja Tallinna Lastehaiglas. Teenuse võimalik vääri- või liigkasutamine on vähetõenäoline kuna tegemist on väga selgelt defineeritud näidustusega päriliku haiguse ensüümasendusraviks.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Gaucher haiguse puhul on esmavaliku raviks ensüümasendusravi, Eestis ravitavatest patsientidest kolm saab ravi imiglütseraasiga ja üks velaglütseraasiga. Substraadi redutseerivat ravi (miglustaat) ei saa ükski patsient.

4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluse hindajal ei õnnestunud leida ühtegi peale 2010 aastat (aasta, millal velaglütseraas sai müügiloa) koostatud ravijuhist

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;
Vt p 3
6. Teenuse tegevuse kirjeldus;
Nii velaglütseraasi kui imiglütseraasi manustatakse veenisiseselt samades annustes 2 nädalase intervalliga
7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;
Eestis on momendil ravil 4 patsienti, kuna tegemist on harvikaigusega, siis patsientide arvu prognoosi järgneviks viieks aastaks koostada ei saa.
8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;
Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.
9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
 - 9.1. teenuse osutaja;
Teenuse osutajaks on regionaalhaiglate hematoloogia osakonnad (Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja- Eesti Regianaalhaigla, Tallinna Lastehaigla
 - 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;
Taotletava teenuse rakendamine ei nõua ravisutusest infrastruktuuri muutmist ega täiendavaid ressursse. Regionaalhaiglates, kus pakutakse hematologiaalast raviteenust on vajalik infrastruktuur olemas.
 - 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;
Taotletava teenuse kasutusele võtmine ei nõua personali eraldi väljaõpet.
 - 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;
Teenuse kvaliteetse osutamise tagamiseks ei ole vajalik sätestada minimaalseid teenuse osutamise mahtusid.
 - 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;
Teenuse potentsiaalsete osutajate (regionaalhaiglad) töökorraldus tagab rakendatava teenuse kvaliteetse osutamise ning selleläbi ka võimalikult hea ravitulemuse.
10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;
Taotletav teenus taotleb tervishoiuteenuse 332R piirhinna muutust lisades sinna uue toimeainena velaglütseraasi ning seoses sellega teenuse 332R kaalutud keskmise hinna muutmist.
11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus
Teenuse osutamiseks vajalike tegevused ei erine teiste bioloogiliste või tsütostaatiliste ravimite manustamisest.
12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ensüümasendusravi 1 TÜ või miglustaatravi 6 mg Gaucher' haiguse 1. tüübi korral	
Ettepaneku esitaja	Eesti Haigekassa	
Teenuse tõendus põhjus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	B	

Senine praktika Eestis	<i>Kolmel patsiendil kasutatakse imiglütseraasi ja ühel velaglütseraasi</i>	
Vajadus	<i>4 patsienti</i>	
Muud asjaolud		
Kohaldamise tingimuste lisamine	<i>Teenuse osutamine ainult hematoloogia ja onkoloogia raviteenust pakkuvates regionaalhaiglates.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

1. Zimran A et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. BLOOD, 10 JUNE 2010 _ VOLUME 115, NUMBER 23
2. Elstein D et al. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. Blood Cells, Molecules, and Diseases 46 (2011) 119–123
3. Elstein D et al. Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction. Blood Cells, Molecules, and Diseases 47 (2011) 56–61
4. Zimran eyt al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. Am. J. Hematol. 88:172–178, 2013.
5. Gonzalez D E et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. Am. J. Hematol. 88:166–171, 2013.
6. Hadhami B T et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. Am. J. Hematol. 88:179–184, 2013.
7. Morris J L. Velaglucerase Alfa for the Management of Type 1 Gaucher Disease. Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 2, 2012