

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi ravi vutrisiraaniga, 1 annus
Taotluse number	1602
Kuupäev	august 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Medison Pharma Estonia OÜ taotleb vutrisiraani (AMVUTTRA) lisamist tervishoiuteenuste loetellu transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos, RHK-10 diagnoosikood E85.1 – *neuropaatiline heredofamiliaalne amüloidoos*) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on 1. või 2. staadiumi polüneuropaatia hinnatuna Coutinho et al. TTR-FAP klassifikatsiooni alusel. Transtüretiini-vahendatud amüloidoos (ATTR) on progresseeruv, puuet põhjustav ja surmaga lõppev haigus, mis on tingitud valesti volditud (ingl k *misfolded*) TTR valkudest, mis ladestuvad amüloidina mitmetes elundites, sealhulgas perifeerses närvisüsteemis, südames ja seedetraktis. Eristatakse kahte tüüpi ATTR-i: pärilik (perekondlik) amüloidoos ehk hATTR (nimetatakse ka TTR-FAP [*transthyretin familial amyloid polyneuropathy*]) ja metsiktüüpi amüloidoos ehk wtATTR.¹ Vastavalt amüloidi peamisele ladestumiskohale jagatakse haigus kaheks peamiseks fenotüübiks: ATTR-polüneuropaatia (hATTR-PN) ja ATTR-kardiomyopaatia. Esineda võib ka nende sega-fenotüüp.² Käesoleva taotluse fookuses on hATTR-PN. See on harvikaigus, mille levimus Euroopas on hinnanguliselt 0,1 juhtu 10 000 elaniku kohta ehk 1,02 : 100 000 kohta.³ Tänapäevani on tuvastatud üle 120 amüloidogeense TTR mutatsiooni, millest globaalselt kõige sagedamini esinev on V30M, mis moodustab ca 50% kõikidest hATTR-PN juhtudest.⁴ Patsientide mediaanvanus sümptomite ilmnemisel on 59,6 aastat ja diagnoosi ajal 63,6 aastat, näidates mitme-aastalist viivitust diagnoosis.⁵ Diagnoos kinnitatakse geneetilise testimise, biopsia või kardiale stsintigraafia abil. Kliiniliselt avaldub hATTR-PN progresseeruva ja pöördumatu sensomotoorse ja autonoomse neuropaatia, mis algab tavaliselt varvaste tundlikkushäiretest ja liigub ülespoole jalgade proksimaalsematesse osadesse ja kätte. Haiguse progresseerumine põhjustab lihaskõhust, valutundlikkuse vähenemist, suutmatust sooritada igapäevaseid tegevusi, kahheksiat, liikumisvõime kaotust ja füüsilise funktsiooni langust.⁶ Peamised surmapõhjused on südamepuudulikkus/südame rütmihäired või pikaajalisest alatoitlusest tingitud kurnatus. Ilma ravita on keskmine patsientide eluiga pärast sümptomite tekkimist 10-15 aastat. Elulemuse mediaanaega pärast diagnoosi peetakse 4,7 aastat.⁷

1.2. Taotletav teenus

Vutrisiraan (AMVUTTRA) on ravimiomaduste kokkuvõtte põhiselt näidustatud transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos) raviks 1. või 2. staadiumi polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidele. Amvuttra sisaldab vutrisiraani, mis on kaksikahelaline sekkuv ribonukleiinhape (siRNA), mis on spetsiifiliselt suunatud variantse ja metsikut tüüpi transtüretiini (TTR) informatsiooni-RNA-le (mRNA). Soovitav annus on 25 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena üks kord iga 3 kuu järel. SPC järgi võib ravimit kasutada 3. staadiumi patsientidel ainult arsti enda äranägemisel, põhinedes üldisele riskide ja kasu hinnangule.⁸

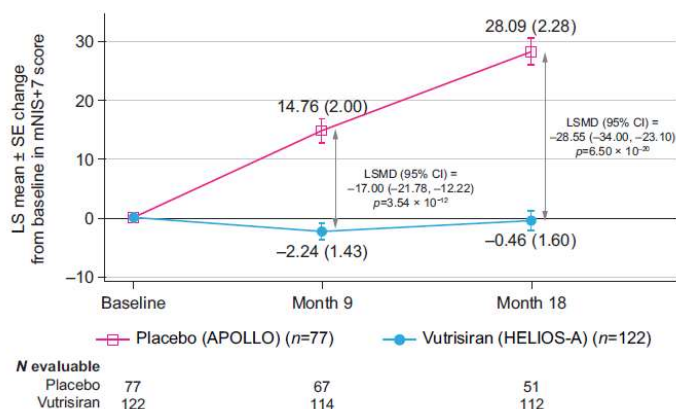
Käesolev taotlus põhineb HELIOS-A uuringul. HELIOS-A (NCT03759379) oli randomiseeritud avatud 3. faasi kliiniline uuring hATTR-amüloidoosi ja polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidel. Patsiendid randomiseeriti saama kas vutrisiraani 25 mg iga kolme kuu järel (n=122) või patisiraani 0,3mg/kg iv iga 3 nädala järel (n=42) kuni 18 kuu jooksul. Efektiivsuse hindamised põhinesid uuringu vutrisiraani rühma võrdlusele välise platseeborühmaga (n=77) APOLLO uuringust. APOLLO oli randomiseeritud topeltpime 3. faasi uuring, mis võrdles patisiraani ja platseebot 18-kuulise ravi jooksul. Uuringusse kaasatavatel patsientidel pidi olema polüneuropaatia puude (PND) skoor \leq IIb, Karnofsky sooritusvõime skoor \geq 60% ning piisav maksa- ja neerufunktsioon. APOLLO ja HELIOS-A uuringute patsientide kaasamistingimused ja tulemusnäitajad olid sarnased. Üleüldiselt oli patsientide mediaanvanus oli 60 aastat ja mediaanaeg diagnoosist 2,22 aastat. Esindatud oli 26 erinevat TTR-mutatsiooni, neist kõige sagedasem oli V30M (45,1%). TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel olid 36% patsiente 1. staadiumis (PND skoor I) ja 67% patsientidest 2. staadiumis (PND skoor II 41%, IIIA 14% ja IIIB 9%) ning 3. staadiumi haigusega patsiente ei olnud. Eelnevalt tafamidist oli kasutanud vutrisiraani rühmas 43,4% ja platseebo rühmas 35,1% patsientidest.⁹

HELIOS-A ja APOLLO uuringute esmane tulemusnäitaja oli modifitseeritud neuropaatilise häire skoori +7 (mNIS+7) muutus 18 kuuga võrreldes ravieelsega.⁹ mNIS+7 skaala (joonis 1) loodi spetsiifiliselt hindamaks polüneuropaatilist puuet hATTR amüloidoosiga patsientidel. mNIS+7 kasutab standardiseeritud ja kvantitatiivseid hinnanguid lihasnõrkuse, kõõlusperioostaalreflekside, sensoorse häire ja autonoomse kahjustuse kvantifitseerimiseks. mNIS+7 skaala tulemus on 0 kuni 304 punkti. Kliiniliselt oluliseks loetakse vähemalt 2-punktilist muutust.¹⁰

	Assessment	Grading	Scoring	Assessment	Grading	Scoring
Muscle Weakness	Assessed in 24 muscle groups (both sides)	Judged by examiner 0: normal 1: 25% weak 2: 50% weak 3: 75% weak 3.2S: can just move against gravity 3.50: can move with gravity just eliminated 3.7S: muscle contraction can be felt or seen but no visible movement 4: paralysis	Points 0-192	Assessed in 24 muscle groups (both sides)	Judged by examiner 0: normal 1: 25% weak 2: 50% weak 3: 75% weak 3.2S: can just move against gravity 3.50: can move with gravity just eliminated 3.7S: muscle contraction can be felt or seen but no visible movement 4: paralysis	Points 0-192
Reflexes	Assessed in 5 muscle groups (both sides)	Judged by examiner 0: normal 1: decreased 2: absent	Points 0-20	Assessed in 5 muscle groups (both sides)	Judged by examiner 0: normal 1: decreased 2: absent	Points 0-20
Sensation	S ST QST Assessed at up to 10 sites (left side only)	Compared to RV ^{a,b} 0: normal 10: mildly reduced 20: very reduced	Points 0-80	S ST QST Assessed at up to 10 sites (left side only) + Touch pressure, vibration, joint position, pinprick Assessed at 2 sites	Compared to RV ^{a,b} 0: normal 10: mildly reduced 20: very reduced + Judged by examiner 0: normal 1: decreased 2: absent	Points 0-80 + Points 0-32
NCS	5 nerve assessments: ulnar motor tibial motor peroneal motor ulnar sensory sural sensory	Compared to RV ^{a,b} 0: normal 1: mildly reduced 2: very reduced	Points 0-10	5 nerve assessments: ulnar motor tibial motor peroneal motor ulnar sensory sural sensory	Compared to RV ^a HRdb	Normal deviates ^c 0-18.6
Autonomic	Postural hypotension	Compared to RV ^{a,b} 0: normal 1: mildly reduced 2: very reduced	Points 0-2		Compared to RV ^a	Normal deviates ^c 0-3.7
TOTAL			304			346.3

Joonis 1. mNIS+7 skaala¹⁰

9. kuul oli mNIS+7 skoori vähimruutude (LS) keskmine muutus algtasemest vutrisiraani rühmas -2,24 punkti ja platseebo rühmas +14,76 punkti (vahe -17,0 punkti, 95% CI -21,78 kuni -12,22; p<0,0001). Vutrisiraani paremus püsis 18. kuul: LS keskmine muutus algtasemest oli vutrisiraani rühmas -0,46 punkti ja platseebo rühmas +28,09 punkti (vahe -28,55 punkti, 95% CI -34,0 kuni -23,1; p<0,0001) (joonis 2). Tulemused näitavad, et vutrisiraan aeglustab polüneuropaatia progressiooni 18. kuul mNIS+7 skoori järgi.⁹



Joonis 2. mNIS+7 skoori vähimruutude keskmine muutus algväärtusest⁹

Vutrisiraan ravi näitas statistiliselt olulist paranemist kõikides teisestes tulemusnäitajates, mõõdetuna ravieelsest perioodist kuni 9. ja 18. kuuni, võrreldes uuringu APOLLO välise platseeborühmaga (kõigil $p < 0,0001$). Näiteks paranes oluliselt Norfolk QoL-DN (elukvaliteedi diabeetilise neuropaatia) üldskoor (rühmade vaheline keskmine LS erinevus oli 9. kuul $-16,2$ punkti ja 18. kuul $-21,0$ punkti [mõlemad $p < 0,0001$]). Samuti näitas head tulemust ka 10m käimistestis, keskmises KMI ja R-ODS skaalas (Raschi üldise puudeskaala). HELIOS-A 18-kuulise raviperioodi vältel olid kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed vutrisiraaniga ravitud patsientidel valu jäsemetes (15%) ja liigesevalu (11%) ning A-vitamiini vaegus.

Uuringu läbiviijad tõid kitsaskohana välja uuringu välise kontrollgrupi. See oli küll sarnane, kuid mõneti oli vutrisiraani rühmas rohkem PND I ja II skoori. Lisaks tõdeti, et pikaajalised efektiivsus ja ohutusuringud ravimil hetkel puuduvad, kuid kliiniline uuring jätkub.⁹

Vutrisiraani kliinilises uuringus HELIOS-A kasutati polüneuropaatia puude skaalat (*polyneuropathy disability*, PND). Kliinilises praktikas kasutatakse ka Coutinho et al. klassifikatsiooni.^{9,11}

PND skoor	Skoori kirjeldus	Coutinho TTR-FAP klassifikatsioon	Stadiumi kirjeldus
0	Puue puudub.	0	Asümptomaatiline staadium. Selles staadiumis patsientidel on mutatsioon TTR-i geenis ja neil on amüloidiladestused, kuid neil ei esine sensoorse või motoorse neuropaatia sümptomeid.
I	Sensoorsed häired jäsemetes. Kõndimisvõime säilinud.	1	Sensoorse, motoorse ja autonoomse neuropaatia sümptomid on kerged, alajäsemete talitus on mõjutatud, kuid mitte kahjustatud. FAP-i varajane avastamine 1. etapis koos raviga võib viia paremate tulemusteni. See on parim patsiendigrupp maksasiirdamiseks, eriti nooremad patsiendid.
II	Raskused kõndimisel, kuid ilma	2	Sümptomid muutuvad 2. etapis kergest mõõdukaks, mõjutades teatud määral jalgu, käsi ja liikumist. Alajäsemete funktsioon on kõige enam mõjutatud ja

PND skoor	Skoori kirjeldus	Coutinho TTR-FAP klassifikatsioon	Staadiumi kirjeldus
	jalutuskepi vajaduseta.		patsiendid võivad vajada kõndimise hõlbustamiseks abivahendeid. Täheledatakse ka edasist närvikahjustust, mida põhjustavad amüloidiladestused. Varase 2. staadiumi patsiendid võivad siiski olla sobilikud maksa siirdamiseks.
IIIA	Kõndimiseks vaja ühte karku või jalutuskeppi.		
IIIB	Kõndimiseks vaja kahte karku või jalutuskeppi.		
IV	Patsient vajab liikumiseks ratastooli või on täielikult voodihaige.	3	Sümptomid süvenevad oluliselt 3. staadiumis, kui patsiendid vajavad liikumiseks ratastooli või on täielikult voodihaiged. Selles etapis ilmnevad patsientidel potentsiaalselt tõsise närvikahjustuse tunnused kõigis jäsemetes.

FAP, perekondlik (pärilik) amüloidoos polüneuropaatiaga

1.3. Alternatiiv

Täna ei rahastata Eestis ühtegi otseselt hATTR-PN ravivõimalust (patisiraan, inoterveen, tafamidis); ainus ravivõimalus on sümptomaatiline/palliatiivne ravi. Kätesaadavad on erinevad toimeained, mida kasutatakse sümptomaatiliseks raviks (pregabaliin, gabapentiin, erinevad valuvaigistid, GIT sümptomaatika ravimid, prednisoloon ja metüülprednisoloon, antidepressandid jne). Patsiendid võivad saada ka neeru – ja/või maksasiirdamist, kui selleks ollakse sobilikud. Tafamidis on soodustatud kardiomüropaatiaga hATTR-amüloidoosi patsientidele, kellel on dokumenteeritud transtüretiiniga seotud amüloidoosi kardiomüopaatia, NYHA I-III klassi südamepuudulikkuse esinemine, anamneesis südamepuudulikkus või südamepuudulikkuse kliinilised nähud, mis vajasisid ravi diureetikumiga (RHK-10 diagnoosikoodid E85.0 – *mitteneuropaatiline perekondlik-pärilik e heredofamiliaalne amüloidoos* ja E85.4 – *elundiamüloidoos*). Tafamidis on ravimomaduste kokkuvõtte järgi näidustatud transtüretiiniga seotud amüloidoosi raviks 1. staadiumi sümptomaatilise polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidel, et lükata edasi perifeerse neuroloogilise kahjustuse tekkimist.¹² Tervisekassa andmetel on tafamidist kasutanud hetkel 2 patsienti. Esineda võib ka neuropaatia ja kardiomüopaatia sega-fenotüüp ning Tervisekassa andmetel on aastatel 2022-2024 olnud Eestis 1 patsient, kellel esinevad koos diagnoosikoodid E85.1 ja E85.4.

Tervisekassa andmetel on otseselt diagnoosikoodiga E85.1 (*neuropaatiline heredofamiliaalne amüloidoos*) kasutatud pregabaliini. Tervishoiuteenuseid selle diagnoosikoodiga kasutatud ei ole. Teiste amüloidoosi diagnoosikoodidega (va E85.0 – *mitteneuropaatiline*) on kasutatud alates 2020. aastast 38 isikut ravi epoetiiniga, rauainfusiooni, albumiini lahust ja plasmafereesi. Erinevaid retsepte on kasutanud samal perioodil kokku 31 isikut. Sellest lähtub, et polüneuropaatiaga patsientidel võidakse kasutada kaasuvate haiguste diagnoosikoode.

Tafamidisega on läbiviidud pikaajaline efektiivsus - ja ohutusuuring (kuni 6 aastat). Uuringu tulemused toetavad tafamidise jätkuvat efektiivsust neuroloogilise haiguse progresseerumise edasilükkamisel nii ATTRV30M-pos kui ka ATTRV30M-neg patsientide seas. ATTRV30M-pos patsientidel, kes kasutasid pidevalt uuringus tafamidist, halvenes neuroloogiline funktsioon ja haiguse staadium vähem kui platseebo-tafamidis grupi patsientidel. Otseselt ei ole võrdlusuuringuid võrdlemaks tafamidise ja vutrisiraani/patisiraani kliinilist efektiivsust. Kuid erialasest kirjandusest on leitavad andmed, et vutrisiraan ja patisiraan võiksid olla efektiivsemad. Samuti on ravimid rahastatud just hATTR-PN näidustusel erinevates riikides.¹³

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Vutrisiraani hulгимүүgi ostuhind on ■ eurot, mille põhjal on pakendikulu Tervisekassale ■ eurot. Vutrisiraani manustatakse 25mg ambulatoorselt subkutaanse süstena annuses 25 mg iga kolme kuu tagant ehk lisandub eriarsti visiidi tasu TTL 3004 - 25,87€

Ravim	Pakend	Hulгимүүgi ostuhind	TK pakendi kulu	TK aastane ravimi kulu	TK aastane kulu patsiendi kohta
Amvuttra	25mg 0.5ml N1	■ €	■ €	■ €	■ €

Vutrisiraani raviga soovitatakse igapäevaselt võtta A-vitamiini, mis on käsimүүgis saadaval ja Tervisekassale kulu ei lisandu. Meditsiinilise eksperdi hinnangul vajavad patsiendid A-vitamiini 2500 – 3000 IU päevas. Kuid lisanduvad haiguse diagnoosimisega seotud geneetiliste testide (DNA sekveneerimine) ja/või biopsia kulud, mida taotluses ei ole täpselt välja toodud.

TÜK Geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku andmetele põhinedes on transtüretiini-vahendatud amüloidoos põhjustatud muutusest TTR geenis, mis asub 18.kromosoomil. Seega lisandub ühekordselt patsientidele TTL teenus - Mutatsioonianalüüs sekveneerimisega - 342,16€, kuid võib lisanduda veel diagnoosimisega seotuid kulusid.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE (Inglismaa)^{14,15}: NICE on soovitatud vutrisiraani hinnakokkuleppe alusel hATTR-PN patsientidele, kuna taotleja tõestas ravimit võrreldes patisiraaniga kuluminimeerivana ja võrdselt efektiivsena. Patisiraani hindamiseks oli esitatud vutrisiraaniga sarnane farmakoökonomiline mudel. NICE hindajad tõid välja ebakindluse haiguse progressiooni modelleerimise mudeli 6-kuulises tsükliks, milleks kasutati kliinilise uuringu 18-kuu andmeid. Kasulikkuse andmetes peeti usaldusväärsemaks kasutada (sarnaselt Tervisekassa mudelile) nii EQ-5D-5L küsimustikku kui ka vähenenud autonoomse düsfunktsiooni astet. NICE pidas usaldusväärseks ICER vahemikuks patisiraani hinnangus 80 730€/QALY kuni 125 256€/QALY kohta (95 661,01€/QALY – 148 422,10€/QALY).

CADTH (Kanada)⁷: CADTH soodustas vutrisiraani järgnevatel tingimustel: ravimi hinnatase on võrdväärne teiste samaväärsete ravimitega; PND skoor alla 3; patsiendid ei ole saanud maksasiirdamist; ravimi efektiivsust kontrollitakse iga 6 kuu möödumisel. Hindajad tõid välja võrreldes patisiraaniga mugavama manustamisviisi, kuid tõdesid, et ravimil pole piisavalt

tõendeid, et pidada seda kliiniliselt efektiivsemaks teistest samal tingimustel soodustatud ravimitest (patisiraan, inoterseen).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud farmakoökonomilise analüüsi hindamiseks vutrisiraani hATTR-PN ravis 1. või 2. staadiumi täiskasvanud patsientidel võrreldes hetkel parima toetava raviga (BSC). Esitatud on Markovi mudel, milles kajastatakse haiguse progresseeruvat kulgu (7 staadiumit). Mudelisse sisenemisel jaotub patsientide kohort haigusstaadiumitesse PND I kuni PND IIIB vastavalt patsientide PND algväärtusele uuringus HELIOS-A ning võivad liikuda ühest seisundist teise. Mudeli baasjuhtumi analüüs kasutab eluaegset ajahorisonti (40 aastat). Kulused ja tervisega seotud tulemusi diskonteeritakse 5% määraga. BSC põhineb HELIOS-A uuringu platseebo rühma andmetele. Tervisekassa hinnangul on kasutatud ravimid, meditsiiniseadmed, muud ressursid ning kasutamise osakaalud aktsepteeritavad ning hinnad parandati vastavalt kehtivatele. Lisaks esitab taotleja, et mudeli ressursikulud ei sõltu ravist ning rakenduvad nii vutrisiraani kui BSC rühma patsientidele, vastavalt nende PND staadiumile. Mudelis arvestatakse suuremuse riski (andmeid HELIOS-A ja APOLLO uuringustest) tõenäosust vastavalt patsientide vanusele üldpopulatsioonis ja PND raskusastmele. Patsientide elulemus on pikem nendel, kellel diagnoositi hATTR-PN varases staadiumis (PND I) võrreldes raskemas staadiumis diagnoositud patsientidega. Tervisekassa hinnangul ei ole HELIOS-A uuringus otseselt tõestatud, et väiksem PND skoor vähendaks suuremuse riski. NICE'i patirisaani hinnangus aga tõdeti, et kuigi lähenemine on ebakindel, siis ravim näitab elukvaliteedi tõusu ja haiguse progressiooni aeglustumist ning seetõttu aktsepteeriti kasutatud suuremuse riskitiheduse suhteid. Elukvaliteeti sisendiks koguti HELIOS-A ja APOLLO uuringutest andmeid kasutades EQ-5D-5L küsimustikku. Baastsenaariumis rakendab mudel kasulikkuse vähenemist seoses manustamise meetodiga ja autonoomse düsfunktsiooni astmega. Viimast kasutati lisaks, kuna EQ-ED-5L küsimustik ei ole piisav hindamaks autonoomsete sümptomite (madal vererõhk, öine roojamine, higistamine jne) mõju elukvaliteedile.

Baasjuhtumi analüüsis leiti, et vutrisiraani ravi pikendab hATTR-amüloidoosi 1. või 2. staadiumi polüneuropaatiaga patsientide elulemust 1,39 LY võrra võrreldes BSC-ga (7,97 vs 6,59). Vutrisiraani raviga võidetakse 1,83 QALY-t võrreldes BSC-ga (4,60 vs 2,77). Ravimi täiendkulu tõhususe määr (ICER) on ■ eurot QALY kohta.

Lisaks toob taotleja välja, et vutrisiraani ravi foonil hoitakse kokku 17 893 eurot tervishoiuressursside kuludelt (mudeli tsükli pikkus 6 kuud). 30-aastase ajahorisondiga muutuvad tulemused minimaalselt andes ICER ■€/QALY kohta (lisanduv LY 1,38 ja QALY 1,83). 20-aastase ajahorisondiga andes ICER ■€/QALY kohta (lisanduv LY 1,34 ja QALY 1,80)

Võttes arvesse hoolekandja elukvaliteeti (andmed NICE inoterseeni taotlusest), oleks lisanduv LY 1,39 aastat, lisanduv QALY 2,03 aastat ning ICER ■€/QALY kohta.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on esitanud 4 aasta patsientide prognoosi, mille põhjal arvatakse, et Eestis alustab ravi vutrisiraaniga 2-4 patsienti. Taotleja toob välja, et haiguse levik varieerub riigiti olulisel määral – kui lähtuda Euroopa Liidu keskmisest, võiks Eestis olla kuni 14 sümptomaatilist polüneuropaatilise hATTR-iga isikut, kuid kui lähtuda kõige madalama levimusega riikidest (Hispaania ja Iirimaa 0,006/10 000), siis oleks levimus Eestis 0,8 isikut. Tervisekassa statistika

järgi on alates aastast 2021 kuni 2024 kinnitatud kolm E85.1 diagnoosiga isikut. Seega arvestades praeguseid patsiente ning meditsiinilise eksperdi hinnangut, oleks nelja aasta prognoos järgmine:

Aasta	Isikute arv	Ravijutude arv 1 isiku kohta aastas	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	Kulu Tervisekassale aastas kokku
1. aasta	3	4	12	██ €
2. aasta	4	4	16	██ €
3. aasta	5	4	20	██ €
4. aasta	5-6	4	20-24	██ € - ███ €

Tervisekassa peab patsientide prognoosi ebakindlaks ning tegelik patsientide arv võib aastas kasvada kiiremini, sest polüneuropaatilise hATTR diagnoosimine on keeruline ning pärast sümptomite tekkimist ajalise viivitusega. NICE patisiraani hinnangus toodi välja, et diagnoosi kinnitamine võib viibida isegi 4 aastat pärast esimeste sümptomite algust.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline, kui patsiendi hATTR diagnoos on geneetiliselt testitud ja kinnitatud. Otsuse jätkata ravi neil patsientidel, kelle haigus progresseerub TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel 3. staadiumi polüneuropaatiaks, võtab vastu arst enda äranägemisel, põhinedes üldisele riskide ja kasu hinnangule, kuid see võib tuua kaasa Tervisekassale juurde suuri lisakulutusi, mida praegu pole prognoosis arvestatud.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravi alustamise vutrisiraaniga otsustab neuroloogia ala kliiniline spetsialist ning kasutatakse raviks geneetiliselt kinnitatud transtüretiini mutatsiooni ning kliiniliselt ja neurofüsioloogiliselt esineva polüneuropaatiaga päriliku amüloidoosiga patsientidel (TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel 1. ja 2. staadium).

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	
Teenuse nimetus	Transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi ravi vutrisiraaniga, 1 annus	
Ettepaneku esitaja	Medison Pharma Estonia OÜ	
Teenuse alternatiivid	Parim toetav ravi (BSC)	
Kulutõhusus	lisanduv LY – 1,39 lisanduv QALY – 1,83 ICER – ███€/QALY	
Omaosalus	Ei kohaldu	
Vajadus	Esimesel aastal 3 patsienti, iga aasta lisanduks 1 patsient.	
Teenuse piirhind	25mg – ███ €	

Kohaldamise tingimused	Ravi alustamise vutrisiraaniga otsustab neuroloogia ala kliiniline spetsialist ning kasutatakse raviks geneetiliselt kinnitatud transtüretiini mutatsiooni ning kliiniliselt ja neurofüsioloogiliselt esineva polüneuropaatiaga päriliku amüloidoosiga patsientidel (TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel 1. ja 2. staadium).
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	1. aasta - € 2. aasta - € 3. aasta - € 4. aasta - €
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Medison Pharma Estonia OÜ taotleb vutrisiraani (AMVUTTRA) lisamist tervishoiuteenuste loetellu transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on 1. või 2. staadiumi polüneuropaatia hinnatuna Coutinho et al. TTR-FAP klassifikatsiooni alusel. Ravimi kliinilist efektiivsust on näidatud HELIOS-A randomiseeritud avatud 3. faasi kliiniline uuringus, milles tõestati, et ravim aeglustab haiguse progressiooni 18. kuul. Täna ei rahastata Eestis ühtegi otseselt hATTR-PN ravivõimalust ning kasutatakse parimat võimalikku ravi. Tervisekassa hinnangul vajavad patsiendid efektiivsemat ravivõimalust, esitatud majandusanalüüsis leiti, et ravimi täiendkulu tõhususe määr (ICER) on € eurot QALY kohta.

6. Kasutatud kirjandus

¹ P. N. Hawkins, Y. Ando, A. Dispenzeri, A. Gonzalez-Duarte, D. Adams, ja O. B. Suhr, „Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis“, *Ann. Med.*, kd 47, nr 8, lk 625–638, 2015, doi: 10.3109/07853890.2015.1068949.

² J. Wixner *et al.*, „THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease“, *Orphanet J. Rare Dis.*, kd 9, lk 61, apr 2014, doi: 10.1186/1750-1172-9-61.

³ European Medicines Agency (EMA), „Orphan Maintenance Assessment Report: Amvuttra“, EMA/OD/0000085855, sept 2022. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/amvuttra-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf

⁴ M. A. Gertz, „Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges“, *Am. J. Manag. Care*, kd 23, nr 7 Suppl, lk S107–S112, juuni 2017.

⁵ P. L. Swiecicki *et al.*, „Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients“, *Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis*, kd 22, nr 2, lk 123–131, 2015, doi: 10.3109/13506129.2015.1019610.

⁶ K. Dharmarajan ja M. S. Maurer, „Transthyretin Cardiac Amyloidoses in Older North Americans“, *J. Am. Geriatr. Soc.*, kd 60, nr 4, lk 765–774, apr 2012, doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03868.x

⁷ CADTH: CADTH Reimbursement Recommendation Vutrisiran (Amvuttra): <https://www.cadth.ca/vutrisiran>

⁸ Ravimi omaduste kokkuvõtte, Amvuttra, INN-vutrisiran: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_et.pdf

⁹ D. Adams *et al.*, „Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial“, *Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis*, kd 30, nr 1, lk 1–9, märts 2023, doi: 10.1080/13506129.2022.2091985.

¹⁰ Dyck, P. & González-Duarte, A. & Obici, L. & Polydefkis, Michael & Wiesman, Janice & Antonino, I. & Litchy, W.J. & Dyck, Peter. (2019). Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *Journal of the Neurological Sciences*. 405. 116424. 10.1016/j.jns.2019.116424

¹¹ Y. Ando *et al.*, „Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians“, *Orphanet J. Rare Dis.*, kd 8, lk 31, veebr 2013, doi: 10.1186/1750-1172-8-31.

¹² Ravimi omaduste kokkuvõtte, Vyndaqel, INN-tafamidis: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_et.pdf

¹³ Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, Sultan MB. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017 Sep;24(3):194-204. doi: 10.1080/13506129.2017.1357545.

¹⁴ NICE: Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta868/resources/vutrisiran-for-treating-hereditary-transthyretinrelated-amyloidosis-pdf-82613619404485>

¹⁵ NICE: Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis:
<https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/resources/patisiran-for-treating-hereditary-transthyretin-amyloidosis-pdf-50216252129989>