

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Medison Pharma Estonia OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Hiie Nurm
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Ägeda maksaporfüüria ravi givosiraaniga, üks annus
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Äge maksaporfüüria (AHP, acute hepatic porphyria) on rühm harvaesinevaid geneetilisi haiguseid, mida iseloomustavad ägedad, potentsiaalselt eluohtlike neurovistseraalsete sümptomitega haigushood ehk atakid. Haigushoogude ajal ja järgselt võivad patsiendid kogeda tugevat valu, lihasnõrkust, krampe, halvatust ja mõnel juhul hingamispuudulikkust [1]–[3]. Attakkide vahepeal esineb >90% patsientidel krooniline valu [4], [5], mõjutades oluliselt elukvaliteeti ja igapäevast toimetulekut [4], [6], [7]. Attakkide tõttu satuvad patsiendid sageli EMO-sse ja vajavad pikaajalist haiglaravi ja rehabilitatsiooni [8].

Ägedate atakkide raviks on praegu Eesti Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus saadaval intravenoosne inimese hemiin [9]. Ükski olemasolevatest ravimeetoditest ei ole näidustatud AHP atakkide ennetamiseks, kuid siiski kasutatakse hemiini mõnel juhul näidustuseväliselt profülaktiliselt [10]. **Esineb suur vajadus efektiivse ravi järele, mis leevendaks ägedaid AHP atakke, vähendaks atakkide esinemissagedust ja parandaks patsientide elukvaliteeti.**

Givosiraan (GIVLAARI) on esimene AHP ravim, mis toimib RNA interferentsi (RNAi) vahendatud geenivaigistamise kaudu [11]. Randomiseeritud kontrollitud uuring ENVISION näitas, et ravi givosiraaniga vähendab porfüüriahoogude arvu uuringu esimese 6 kuuga 74% võrra võrreldes platseeboga [12], [13]. Samuti vähendas givlaari neurotoksiliste heemi vaheühendite taset, vähendades seeläbi tajutavat valu ja tõstes patsientide elukvaliteeti [12], [13].

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Givosiraan (GIVLAARI) on näidustatud ägeda maksaporfüüria (AHP; acute hepatic porphyria) raviks täiskasvanutele ja noorukitele vanuses 12 aastat ja vanemad.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

E80.2

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Äge maksaporfüüria (AHP, acute hepatic porphyria) on rühm harvaesinevaid geneetilisi haiguseid, mida iseloomustavad neurovistseraalsete sümptomitega haigushood koos või ilma naha ilmingutega [14]. AHP hõlmab endas nelja tüüpi porfüüriat [15]:

- **AIP:** äge vahelduv porfüüria (acute intermittent porphyria),
- **VP:** tähniline porfüüria (variegate porphyria),
- **HCP:** pärilik koproporfüüria (hereditary coproporphyria) ja

- **ADP:** delta-aminolevuliinhappe dehüdrataasi defitsiidist tulenev porfüüria (*ALAD deficiency porphyria*; äärmiselt harv).

Tabel 1 esitab alatüüpide täpsemad kirjeldused. Iga AHP on ühe heemi biosünteesi raja ensüümi puudulikkuse tagajärg. Need puudulikkused põhjustavad porfüriinide prekursorite, delta-aminolevuliinhappe (ALA) ja porfobilinogeeni (PBG), kuhjumist maksas ning VP ja HCP korral ka porfüriinide kuhjumist [14]. ALA ja PBG on neurotoksilised ning neid on seostatud AHP sümptomite ja haigushoogudega. Lisaks AHP-le on olemas ka erütropoeetilised porfüüriavormid, mis hõlmavad endas nelja ainult nahailminguid põhjustavat porfüüria alatüüpi (nimetatakse ka kutaaneks porfüüriaks) [16], [17]. HCP ja VP kuuluvad aga mõlemasse gruppi ning nahanähud kaasnevad neil kuni 60% juhtudest [18].

Tabel 1. Ägeda maksaporfüüria alatüüpide iseloomustus [16].

AHP alatüüp	Pärilikkus	Defektnen geen / ensüüm	Osakaal AHP juhtudest [19]	Kliiniline pilt	
				Ägedad atakid	Nahailmingud
AIP	Autosomaalne dominantne	HMBS / Hüdroksümetüülilaani süntaas	~80%	100%	Puudub
VP		PPOX / Protoporfürinogeeni oksüdaas	10%	40%	60%
HCP		CPOX / Koproporfürinogeeni oksüdaas	8%	>95%	<5%
ADP	Autosomaalne retsessiivne	ALAD / ALA dehüdrataas	<1%	100%	Puudub

Epidemioloogia

Diagnoositud sümptomaatiliste AHP patsientide levimus oli Euroopa (v.a. Rootsis), erinevates riikides sarnane moodustades üldpopulatsioonist umbes 5-10 juhtu 1 miljoni kohta [19]. 90%-l juhtudest on tegemist naistel diagnoositud haigusega, mis tüüpiliselt algab vanuses 18-45 aastat [20]. Kõige sagedamini esinev AHP alatüüp on AIP, moodustades hinnanguliselt umbes 80% kõigist AHP juhtudest [19]. Talle järgnevad VP (10%) ja HCP (8%). ADP on äärmiselt haruldane, maailmas on kirjeldatud vähem kui 10 haigusjuhtu (levimus <1%) [19].

Kuigi AIP-ga seotud geneetilised mutatsioonid on suhteliselt tavalised, on haiguse penetrantsus ehk defekti kliiniline avaldumine madal [21]. Seega mitte kõigil mutatsiooni kandjatel ei esine haigestumist. Näiteks on HMBS mutatsiooni levimus ~1:1600-1700 kohta [19], [22], [23], kuid defekti penetrantsus AIP puhul on Lääne-Euroopas 1-10%, ning Skandinaavias 30-50% [23]. AIP penetrantsus on kõrgem perekonnasiseselt (umbes 20%) ning madalam üldpopulatsioonis (umbes 1%) [23], [24]. Rajajaefekti tõttu on Rootsis AIP esinemissagedus ligikaudu 4 korda kõrgem kui teistes Euroopa riikides, mistõttu on sealne AIP hinnanguline levimus 100 juhtu 1 miljoni kohta [19].

Tabel 2. Sümptomaatiliste patsientide hinnanguline levimus Euroopas.

AHP alatüüp	Sümptomaatiliste patsientide sugu [21]	Sümptomaatiliste patsientide hinnanguline levimus [19]	Olulised biokeemilised näitajad [1]
AIP	Valdavalt naissoost	5,9 : 1 000 000 (5,4 : 1 000 000 kui Rootsi välja arvestada)	ALA ja PBG tase tavaliselt kogu aeg kõrgem
VP	Valdavalt naissoost	3,2 : 1 000 000	ALA ja PBG tase tavaliselt kõrgem ainult atakkide ajal
HCP	Valdavalt naissoost	0,8 : 1 000 000	
ADP	Senini dokumenteeritud ainult meessoost patsiendid	Ultraharvik (dokumenteeritud <10 juhu)	ALA tase tavaliselt kogu aeg kõrgem, PBG tase pole tavaliselt kõrgem

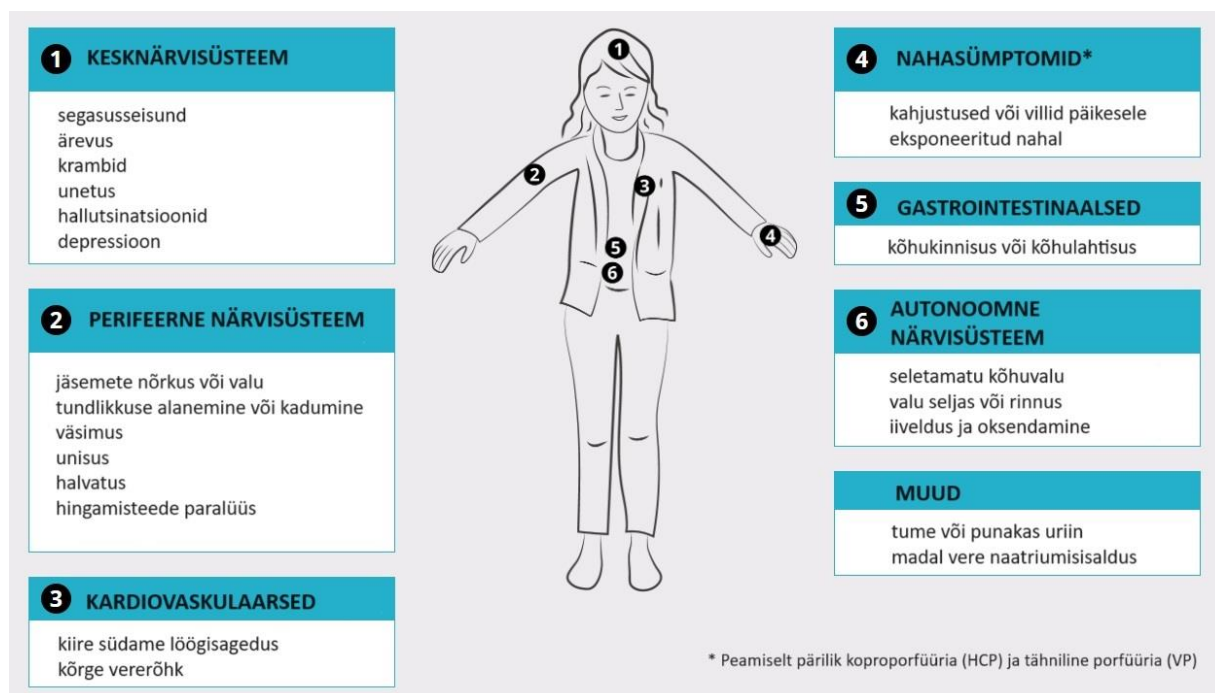
Diagnoosimine:

AHP sümptomid sarnanevad sageli teiste seedetrakti, günekoloogiliste ja neuroloogiliste või neuropsühhiaatriliste haigustega, mistõttu võib AHP diagnoosini jõudmine võtta aastaid [25]. Keskmise aeg sümptomite ilmnemisest diagnoosi püstitamiseni on 15 aastat [25]. See on murettekitav, kuna patsientidel võivad selle aja jooksul välja kujuneda võimalikud kroonilised tüsistused. Haigushood, mida kohe ei ravita, võivad põhjustada tõsiseid neuroloogilisi kahjustusi, nõuda pikemat taastumisperioodi või mõnel juhul lõppeda ka surmaga [1], [25], [26].

AHP diagnoosimiseks kasutatakse ALA, PBG ja porfüriinide testimist uriinist [14]. Parim aeg testimiseks on haigushoo ajal, mil ALA ja PBG tase on kõrgeim, kuid testimist võib teostada ka muul ajahetkel [1], [25], [27]. AHP diagnoosi kinnitamiseks, aga ka AHP alatüübi kindlaks tegemiseks kasutatakse lisaks geneetilist testimist [1], [25], [27]. DNA-test tuleks teha ka patsiendi esimese astme asümptomaatilistele sugulastele, et vajadusel hoiatada neid ravimite ning teiste faktorite suhtes, mis võivad porfüriasümptomid esile kutsuda [28]. Eestis on olemas võimekus ja kättesaadavus AHP geenimutatsioonide hindamiseks.

Haiguskoormus

Kõigi AHP alatüüpidega võivad kaasneda neurovistseraalsete sümptomitega haigushood ehk atakid. Haigushoogude ajal ja järgselt võivad patsiendid kogeda intensiivset kõhuvalu, lihaskrampe, halvatusi ja mõnel juhul hingamispuudulikkust [1]–[3]. Atakid võivad põhjustada segasusseisundit, ärevust ja isegi hallutsinatsioone [1]–[3]. VP ja HCP-ga patsientidel võib esineda lisaks veel nahakahjustusi ning nad peavad kaitsma nahka otsese päikesevalguse eest. Ägeda haigushoo korral võivad patsiendid vajada haiglaravi ja valu vaigistamist opioididega [1], [16].



Joonis 1. AHP sümptomid [15].

Atakkide sagedus on varieeruv. Enamikul patsientidel esineb üks või paar atakki ja seejärel võivad need taanduda kogu ülejäänud eluks; **5-10% patsientidest tekivad korduvad atakid (rohkem kui 4 hoogu aastas), mis vajavad profülaktilist ravi** [18], [19], [29].

USA ja Euroopa patsientidel (n=112) läbi viidud reaalelu uuringus EXPLORE, mis kaasas

korduvate AHP haigushoogudega patsiente, leiti et 95% patsientidel esines vähemalt üks atakk aastas, mediaanselt esines 6 atakki aastas (vahemik 0-52) [5]. Rohkem kui 10 atakki aastas esines 28,6%-l patsientidest. Peaaegu kõik patsiendid kogesid atakkide ajal valu (99%), kõige sagedamini kõhuvalu (92%), seejärel käe- või jalavalu (77%) ja seljavalu (72%) [5]. Muud sagedamini esinevad sümptomid olid iiveldus (85%) ja uriini värvuse muutus (81%). Ka haigushoogude vahepealsel perioodil esines enamikul (65%) patsientidest kroonilisi sümptomeid, kusjuures neist 46%-l igapäevaselt [5]. Kõige tavalisemad kroonilised sümptomid olid EXPLORE uuringu kohaselt valu, iiveldus, väsimus ja ärevus.

77% atakkidest vajasisid haiglaravi ja/või hemiini manustamist, nendel peamiselt HCP ja VP patsiendijuhtudel oli haigushoo kestus keskmiselt 7,3 päeva [5]. Leiti, et **aastane atakkide määr (AAR) ei erinenud oluliselt profülaktilist hemiini saavate ja mittesaavate patsientide vahel, viidates vajadusele efektiivsema profülaktilise ravi järele** [5].

Majanduslik mõju

AHP mõjutab suurel määral patsientide töövõimet. Saksamaal läbi viidud uuringus teatas 48% patsientidest, et haigus mõjutab nende karjääri, 26% olid kaotanud töö [4]. Ka reaalelu uuringus EXPLORE leiti, et vaid 32% AHP-ga patsientidest käis täiskohaga tööl, kuigi tegemist oli noore populatsiooniga (mediaanvanus 38 aastat, vahemik 19-70 a) [5]. Täis- või osakoormusega tööl käijatest teatas 52%-i, et pidid porfüüria tõttu sagedasti töölt puuduma (keskmiselt 40,2 päeva aastas) [5].

Prognoos

AHP haigushood on potentsiaalselt eluohtlikud: suremusmäär ägeda ataki korral on 5-20% [4], [30], [31]. Surma põhjustena on raporteeritud diafragma pareesi ja korduvaid asüstooliaid [4], sepsist [32], ägedat hingamispuudulikkust [26], [33] ja südame seiskumist [34]. Lisaks on ühe patsiendi puhul surma põhjustena välja toodud ka elektrolüütide häired, hallutsinatsioonid ja tetraparees [4]. Haigushoogude tõttu pikaajaline haiglas viibimine tõstab haiglast infektsiooni saamise riski, mis võib vallandada uue atakki [4], [32]. Lisaks võivad tekkida AHP-ga ja selle raviga seotud pikaajalised tüsistused, sealhulgas maksahaigus (nt. tsirroos ja hepatotsellulaarne kartsinoom) [35]–[37], krooniline neeruhaigus ja süsteemne arteriaalne hüpertensioon [1], [31], [35], [38], [39].

Ravikäsitus

Enne givosiraani ei olnud saadaval ühtki farmakoterapiat, mis oleks näidustatud AHP atakkide ennetuseks [5]. Praegused ravistrateegiad hõlmavad atakke esile kutsuvate päästikute vältimist (n. teatud ravimid, stress, suitsetamine, alkohol, paastumine) ning *off-label* i.v. hemiini profülaktilist manustamist [10], [16], [28]. Kuna valu on AHP peamine sümptom, vajavad patsiendid sageli valuvaigisteid, kusjuures paljud patsiendid sõltuvad ägeda ja kroonilise valu leevendamisel opioididest [31], [40]. Oluline on kindlasti ka elektrolüütide häire korrigeerimine, tahhükardia ja hüpertensiooni kontroll ning patsientide õpetamine, mida teha haigusataki vallandumise vältimiseks [28]. Lisaks võib väga üksikutel haigetel olla vajalik teostada maksasiirdamine, mille tulemusena ALA ja PBG tasemed normaliseeruvad ning porfüüria atakid katkevad [10], [41]. Kuigi see on potentsiaalselt tervendav, kasutatakse seda operatsiooni oma invasiivse olemuse, eluagse immuunsupressioonravi vajaduse ja doonorite nappuse tõttu harva [41].

Katmata vajadus:

Praegused ravivõimalused keskenduvad ägeda ataki ravile ja sümptomite leevendamisele. Eriliseks väljakutseks on nende AHP-ga patsientide ravi, kellel on korduvad atakid [40]. Profülaktilise intravenoosse hemiini kasutamine on näidustuseväline (*off-label*) kuid tavaline praktika [10]. Reaalelu uuringus EXPLORE said korduvate hoogudega patsientide hulgast 46%-i hemiini

profülaktikat [5]. Kuigi hemiin on ägedate atakkide peatamisel tõhus, puuduvad piisavad kliinilised tõendid selle kohta, et see ennetab atakke või vähendab haiguse kroonilisi ilminguid [5], [42]. Lisaks nõuab krooniline hemiini kasutamine sageli tsentraalveenide püsikateetreid, võib esile kutsuda sõltuvuse eksogeensest heemist ja võib põhjustada tahhüfülaksiat ja kõrvaltoimeid nagu raua ülekoormus, tromboos või flebiit [5], [16], [31], [40], [43].

Kokkuvõttes puudub täna efektiivne ravi, mis raviks ja ennetaks AHP haigushooge. Seoses sellega esitame taotluse givosiraani (GIVLAARI) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu. Givosiraan on näidustatud ägeda AHP raviks täiskasvanutele ja noorukitele vanuses 12 aastat ja vanemad. Givosiraan on kaheahelaline väike sekkuv ribonukleinhape (siRNA), mis põhjustab aminolevuliinhappe süntaasi 1 (ALAS1) mRNA lagunemise hepatotsüütides (RNA interferentsi vahendatud geenivaigistamine) [11]. Selle tulemusena väheneb veres ringlevate neurotoksiliste heemi vaheühendite ALA ja PBG, sisaldus, mis omakorda vähendab atakkide esinemise määra ja i.v. hemiini kasutamist. 3. faasi randomiseeritud kontrollitud uuring ENVISION tõendas, kord kuus subkutaanselt manustatav givosiraan vähendab oluliselt porfüüria atakkide määra ja parandab haigusilminguid võrreldes platseeboga.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Teostati otsing PubMed andmebaasis, kasutades otsingusõnu „givosiran“ ja „acute hepatic porphyria“ ning piirangut „clinical trial.“ Valikukriteeriumiks olid 3. faasi kliinilised uuringud. Otsingu tulemusel leiti ja kaasati taotlusesse kaks artiklit, mis kirjeldavad tulemusi 3. faasi kliinilisest uuringust ENVISION (NCT03338816):

- Ventura et al. (2022). *Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study.* doi: 10.1111/liv.15090.
- Balwani et al. (2020). *Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria.* doi: 10.1056/NEJMoa1913147.

Samas on hiljuti publitseeritud ka ENVISION uuringu lõpptulemused:

- Kuter et al. (2023). *Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial.* doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Balwani et al. [12] (topelt-pimedada faasi tulemused 6. kuul)
Ventura et al. [13] (avatud faasi vahetulemused 24. kuul)
Kuter et al. [44] (uuringu lõpptulemused 36. kuul)

ENVISION (NCT03338816) oli mitmekeskuseline topelt-pime, randomiseeritud, platseebokontrollitud 3. faasi uuring, kuhu kaasati ägeda maksaporfüüriaga (AHP) patsiente, kellel esinesid ägedad atakid. Kaasamiskriteeriumiks olid vähemalt 2 porfüüriahoogu, mis nõudsid hospitaliseerimist, kiireloomulist tervishoiuasutuse külastust või intravenoosset (i.v.) hemiini manustamist kodus 6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist.

Uuringusse kaasati kokku 94 AHP-ga patsienti, kes randomiseeriti suhtes 1:1

kahte ravirühma:

- givosiraan (n=48)
- platseebo (n=46).

Uuringu topelt-pime faas kestis 6 kuud. Pärast seda võisid platseebo rühma patsiendid ümber lülituda givosiraanile. Avatud faasis manustati givosiraani 93-le patsiendile:

- givosiraan-givosiraan (n=47)
- platseebo-givosiraan (n=46)

Uuringu ajal oli lubatud hemiini kasutamine ägedate porfüüriahoogude raviks.

Esindatud olid järgmised AHP alatüübid: äge vahelduv porfüüria (AIP, n=89), pärilik koproporfüüria (HCP, n=1), tähniline porfüüria (VP; n=2), AHP ilma tuvastatud mutatsioonideta porfüüriaga seotud geenis (AHP-m; n=2).

Patsientide baasomadused uuringu alguses olid ravirühmade vahel tasakaalus (Tabel 3). Mediaanvanus oli 37,5 aastat; 89% patsientidest olid naised.

Tabel 3. Patsientide demograafilised ja kliinilised tunnused uuringu alguses

	Äge maksaporfüüria (AHP)		Äge vahelduv porfüüria (AIP)	
	Givosiraan (n=48)	Platseebo (n=46)	Givosiraan (n=46)	Platseebo (n=43)
Keskmine vanus, aastat	40,1	37,4	40,7	37,3
Naissoost	90%	89%	89%	91%
Kehamassiindeks	24,3	25,5	24,3	25,7
Rass				
Valgenahaline	81%	74%	80%	77%
Mustanahaline	0%	2%	0%	0%
Asiaat	17%	15%	17%	14%
Muu	2%	9%	2%	9%
AHP alatüüp				
AIP	96%	93%	-	-
HCP	2%	0%		
VP	2%	2%		
AHP-m	0%	4%		
Keskmine aeg diagnoosist, aastat	11,1	8,3	11,5	8,4
Varasem profülaktiline ravi hemiiniga	42%	39%	43%	40%
Aastane haigushoogude esinemise määr*				
Kõrge	50%	46%	50%	47%
Madal	50%	54%	50%	53%
Mediaan (vahemik)	8 (4-34)	7 (0-46)	8	8
Kroonilised sümptomid	48%	57%	48%	56%
Pikaajaline opioidide kasutamine	29%	28%	30%	28%

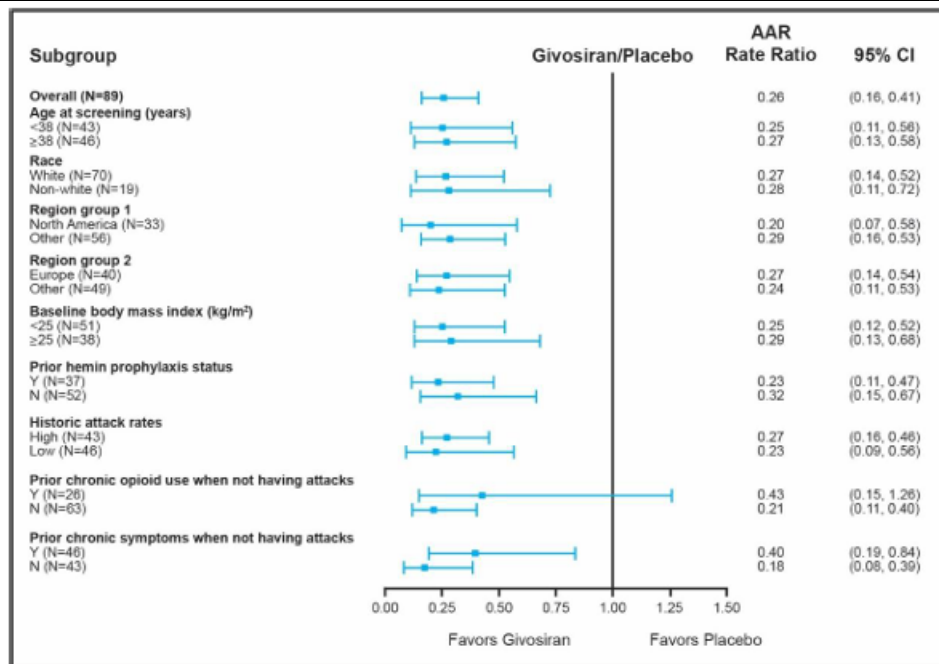
* Patsientide puhul, kes said enne uuringu algust profülaktilist hemiinravi, loeti atakkide esinemissagedus kõrgeks, kui aastane haigushoo sagedus oli ≥ 7 ja madalaks, kui haigushoo sagedus oli < 7 (atakkide sagedus vastavalt ≥ 12 ja < 12 patsientidel, kes ei saanud profülaktikaks hemiini).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse

Givosiraan

Ravimit manustati subkutaanse süstena (2,5 mg/kg) üks kord kuus (iga 4 nädala järel) 6 kuu jooksul (topelt-pime faas). Avatud uuringufaasis manustati kõigile

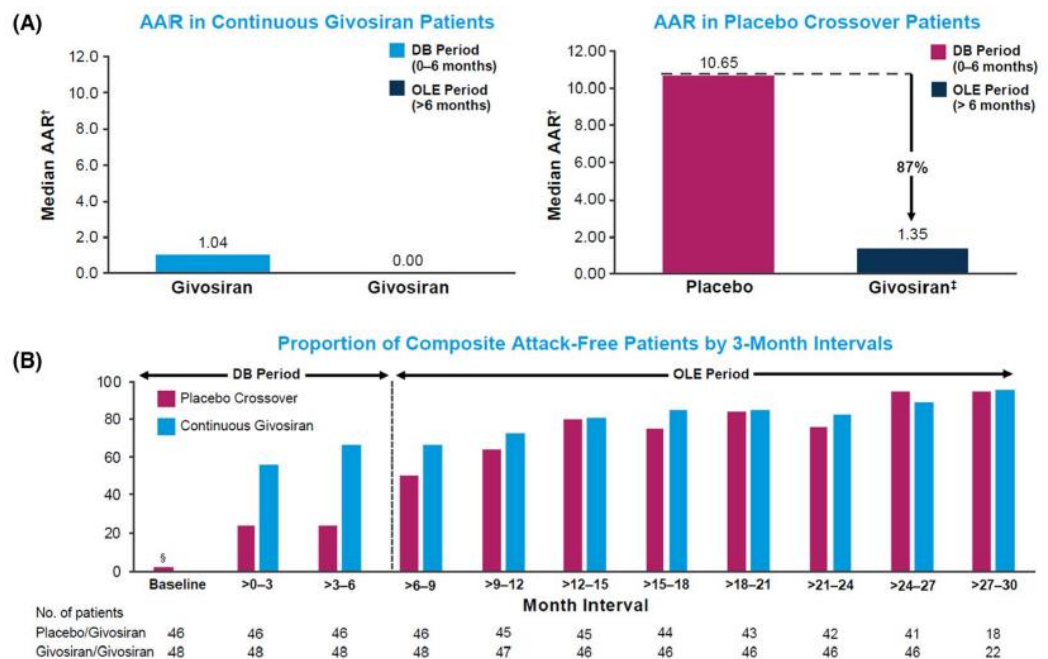
kirjeldus	patsientidele givosiraani annuses 2,5 mg/kg või 1,25 mg/kg üks kord kuus.																					
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo Platseebot manustati subkutaanse süstena üks kord kuus (iga 4 nädala järel) 6 kuu jooksul (topelt-pime faas).																					
4.2.4 Uuringu pikkus	6 kuud topelt-pime faas, 30 kuud avatud pikendusuuring (kokku 36 kuud).																					
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Porfüüriahoogude ehk ägedate atakkide aastane määr (AAR; <i>annualised attack rate</i>) ägeda vahelduva porfüüriaga (AIP) patsientidel uuringu 6. kuul ja see koosnes kolmest komponendist: haiglaravi vajavad hood, kiireloomuline tervishoiuasutuse külastus või kodus kasutatava hemiini i.v. manustamine.																					
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Givosiraan vähendas uuringu esimese 6 kuuga akuutsete atakkide aastast määra (AAR) 74% võrra võrreldes platseeboga.</p> <p>Topelt-pimes faasis (6. kuul) oli AIP-ga patsientide (n=89) hulgas keskmine AAR givosiraani rühmas 3,2 (95% CI: 2,3-4,6) ja platseeborühmas 12,5 (95% CI: 9,4-16,8). Rühmadevaheline erinevus oli 74% givosiraani kasuks (p<0,001) (Joonis 2A). Givosiraan vähendas kõiki liittulemusnäitaja komponente: nii hospitaliseerimisi, kiireloomulisi tervishoiuasutuse visiite kui ka kodust hemiini manustamist.</p> <p>Mediaan AAR givosiraani ja platseebo rühmades oli vastavalt 1,04 ja 10,65 (suhteline erinevus 90%) (Joonis 2B). Langus haigushoogude sageduses ilmnes juba esimese kuu jooksul ja püsis kogu uuringuperioodi vältel. 50%-l patsientidest givosiraani rühmas ei esinenud uuringu jooksul ühtegi porfüüriahoogu, võrreldes 17%-ga platseeborühmas.</p> <div data-bbox="437 1305 1461 1675"> <table border="1"> <caption>Data for Figure 2A: Mean Annualized Attack Rate and Its Components</caption> <thead> <tr> <th>Component</th> <th>Placebo (Mean Rate)</th> <th>Givosiran (Mean Rate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Composite AAR</td> <td>12.5</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>Hospitalization</td> <td>3.42</td> <td>~2.0</td> </tr> <tr> <td>Urgent Care</td> <td>9.26</td> <td>~2.0</td> </tr> <tr> <td>IV Hemin</td> <td>~1.5</td> <td>~0.5</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Data for Figure 2B: Median Annualized Attack Rate</caption> <thead> <tr> <th>Treatment Group</th> <th>Median Rate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>10.65</td> </tr> <tr> <td>Givosiran</td> <td>1.04</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Joonis 2. Keskmine (A) ja mediaan (B) aastane porfüüriahoogude esinemise määr AIP-ga patsientidel</p> <p>Givosiraan vähendas AHP-ga patsientide porfüüriahooge võrreldes platseeboga kõigis eelnevalt määratletud alarühmades (Joonis 3).</p>	Component	Placebo (Mean Rate)	Givosiran (Mean Rate)	Composite AAR	12.5	3.2	Hospitalization	3.42	~2.0	Urgent Care	9.26	~2.0	IV Hemin	~1.5	~0.5	Treatment Group	Median Rate	Placebo	10.65	Givosiran	1.04
Component	Placebo (Mean Rate)	Givosiran (Mean Rate)																				
Composite AAR	12.5	3.2																				
Hospitalization	3.42	~2.0																				
Urgent Care	9.26	~2.0																				
IV Hemin	~1.5	~0.5																				
Treatment Group	Median Rate																					
Placebo	10.65																					
Givosiran	1.04																					



Joonis 3. Aastane porfüüriahoogude esinemise määr patsientide alarühmades

Avatud uuringufaasis (24. kuul) püsis AAR määr kogu AHP populatsioonis givosiraaniga madalal tasemel (Joonis 4A). Pidevalt givosiraani saanud rühma patsientidel oli mediaan AAR topelt-pimedas faasi ajal 1,00 ning avatud faasi ajal 0,00. Platseebolt givosiraani ümber lülitunud patsientidel vähenes mediaan AAR 10,65-lt topelt-pimedas faasis 1,35-ni avatud faasis.

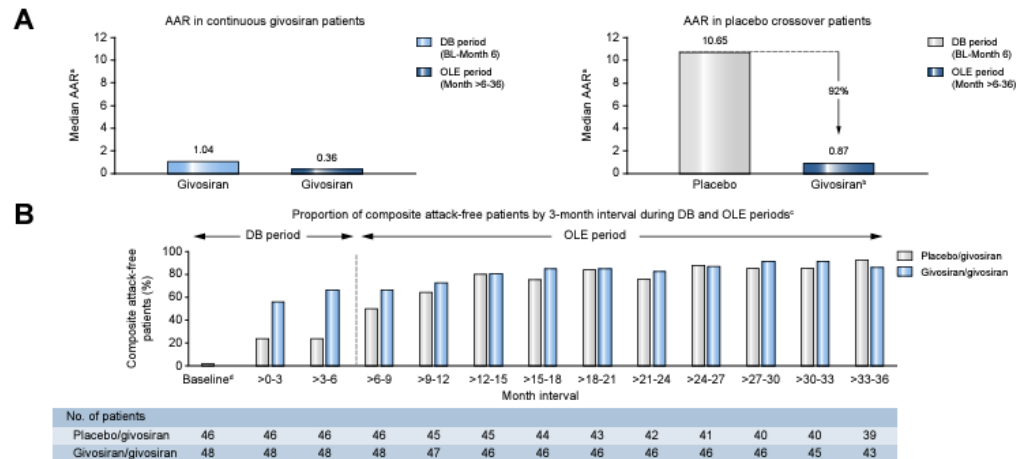
Patsientide osakaal, kellel ei esinenud ühtegi ägedat atakki, suurenes avatud perioodil veelgi: kui topelt-pimedas faasi lõpus oli see pideva-givosiraani rühmas 67%, siis 21.-24. kuul oli see näitaja 83%. Patsientidel, kes lülitusid ümber platseebolt givosiraanile, suurenes see näitaja 24%-lt 76%-ni (Joonis 4B).



Joonis 4. Akuutsete atakkide sagedus: (A) AAR mediaan; (B) patsientide hulk, kellel ei esinenud ühtegi atakki 3-kuulise perioodi jooksul. 1 kuu = 28 päeva

Uuringu 36. kuul (avatud faas) oli kogu AHP populatsioonis pidevalt givosiraani saanud rühma patsientide mediaan AAR 0,36. Platseebolt givosiraani ümber lülitunud patsientidel vähenes mediaan AAR uuringu lõpuks 0,87-ni (Joonis 5A).

Patsientide osakaal, kellel ei esinenud ühtegi ägedat atakki, oli pideva-givosiraani rühmas uuringu 33.-36. kuul tõusnud 86%-ni. Patsientidel, kes lülitusid ümber platseebolt givosiraanile, suurenes see näitaja 92%-ni (Joonis 5B).



Joonis 5. Akuutsete atakkide sagedus: (A) AAR mediaan; (B) patsientide hulk, kellel ei esinenud ühtegi atakki 3-kuulise perioodi jooksul. 1 kuu = 28 päeva

Tabel 4. Akuutsete atakkide esinemine uuringu jooksul

	Topelt-pime faas (6. kuu)		Avatud faas (24. kuu)		Avatud faas (36. kuu)	
	GIV/GIV	PBO/GIV	GIV/GIV	PBO/GIV	GIV/GIV	PBO/GIV
Mediaan AAR	1,04	10,65	0,00	1,35	0,36	0,87
Patsientide hulk, kellel esines 0 ägedat atakki	67%	24%	83%	76%	86%	92%

AAR = akuutsete atakkide aastane määr; GIV = givosiraan; PBO = platseebo

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

- aminolevuliinhappe (ALA) tase uriinis uuringu 3. ja 6. kuul (AIP-ga patsientidel)
- porfobilinogeeni (PBG) tase uriinis uuringu 6. kuul (AIP-ga patsientidel)
- AAR AHP-ga patsientidel uuringu 6. kuul
- hemiini kasutamine (AIP-ga patsientidel)
- igapäevased halvimaldavad skoorid valu, väsimuse ja iivelduse hindamisel (AIP-ga patsientidel): mõõdeti skaalal 0-st 10-ni, kus kõrgemad skoorid tähistasid raskemaid sümptomeid
- muutus SF-12 füüsilise tervise komponentide üldskooris (PCS): varieerus vahemikus 0-st (halvim) 100-ni (parim), kliiniliselt oluline muutus kui skoori erinevus 2-5 punkti
- ohutus / kõrvaltoimete esinemine

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Givosiraan saavutas 6. kuuks statistiliselt olulise paranemise kõikides teisest efektiivsuse tulemusnäitajates võrreldes platseeboga. Saavutatud efektiivsustulemused püsisid või jätkasid paranemist avatud faasis kuni 36. kuuni. Givosiraan parandas ka füüsilist funktsioneerimist ja elukvaliteeti, sh valu sümptomit.

Tabel 5 võtab kokku teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate tulemused topelt-pimeda faasi lõpus.

Tabel 5. Peamiste teiseste tulemusnäitajate tulemused

	Givosiraan (n=46)	Platseebo (n=43)	Erinevus	p väärtus
Uriini ALA tase, mmol/mol kreatiniin				
Keskmine algfase	20,0	17,5		
Keskmine tase 3. kuul (\pm SE)	1,8	20,0	-18,2 \pm 2,0	<0,001
Mediaantase 3. kuul (IQR)	0,8	15,7	-14,6 (-18,0; 9,6)	<0,001
Keskmine tase 6. kuul (\pm SE)	4,0	23,2	-19,1 \pm 3,5	<0,001
Mediaantase 6. kuul (IQR)	1,3	16,2	-12,8 (-16,1; -7,8)	<0,001
Uriini PBG tase, mmol/mol kreatiniin				
Keskmine algfase	50,4	46,8		
Keskmine tase 6. kuul (\pm SE)	12,9	49,1	-36,2 \pm 6,8	<0,001
Mediaantase 6. kuul (IQR)	4,4	35,1	-27,5 (-34,0; -21,0)	<0,001
Aastane hemiini kasutamise päevade arv (AIP-ga patsiendid)				
Keskmine (95% CI)	6,8	29,7	0,23 (0,11; 0,45)	<0,001
Mediaan	0,0	27,6		
Aastane porfüüriahoogude määr (AAR) AHP-ga patsientidel				
Keskmine (95% CI)	3,4	12,3	0,27 (0,17; 0,43)	<0,001
Mediaan	1,0	10,7		

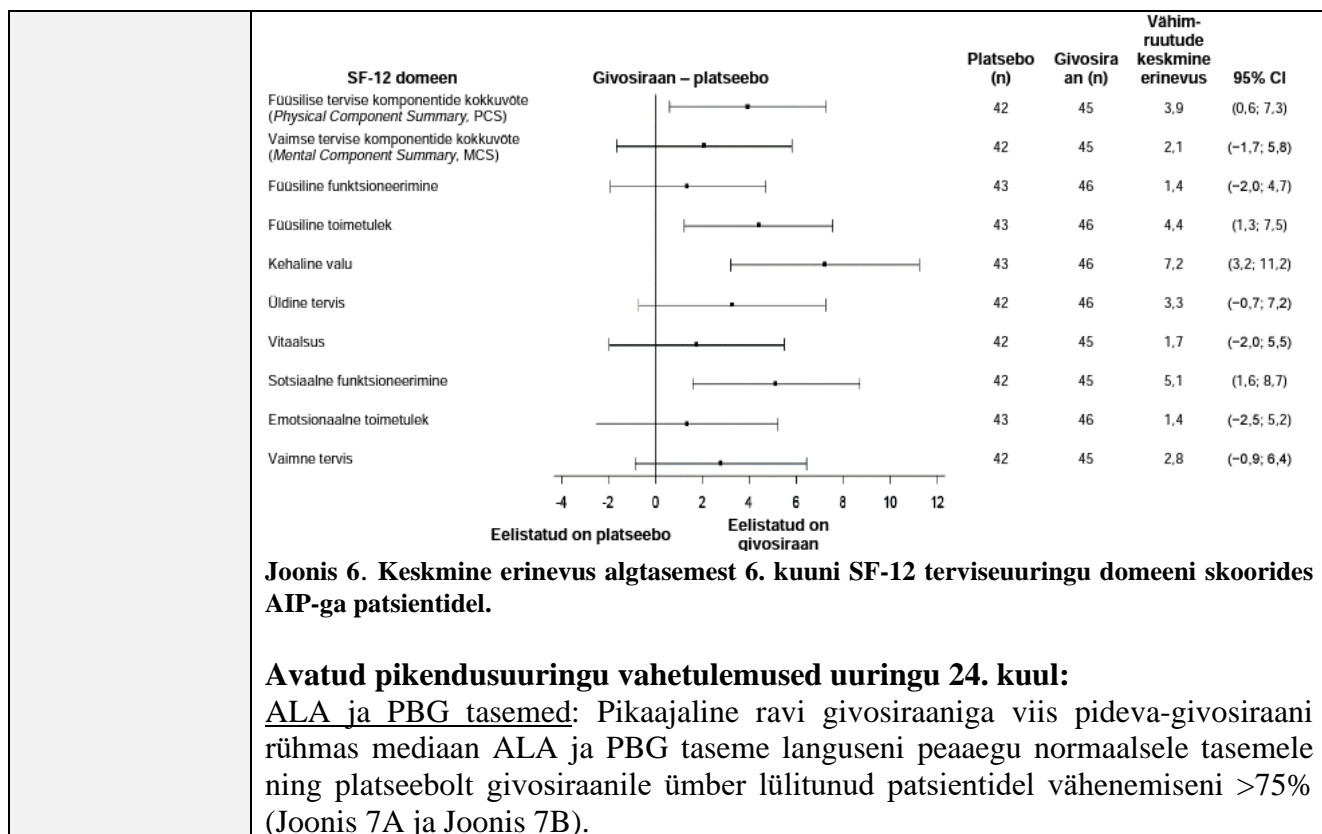
ALA ja PBG tasemed: AIP-ga patsientide hulgas oli uriini ALA (3 ja 6 kuu pärast) ja PBG (6 kuu pärast) tasemed oluliselt madalamad givosiraani rühmas võrreldes platseeborühmaga (**p<0,001**). Tasemed püsisid givosiraani rühmas madalamad kogu uuringuperioodi jooksul. Givosiraani rühmas oli 6 kuu möödudes mediaanlangus uriini ALA ja PBG tasemetes vastavalt 86% ja 91%.

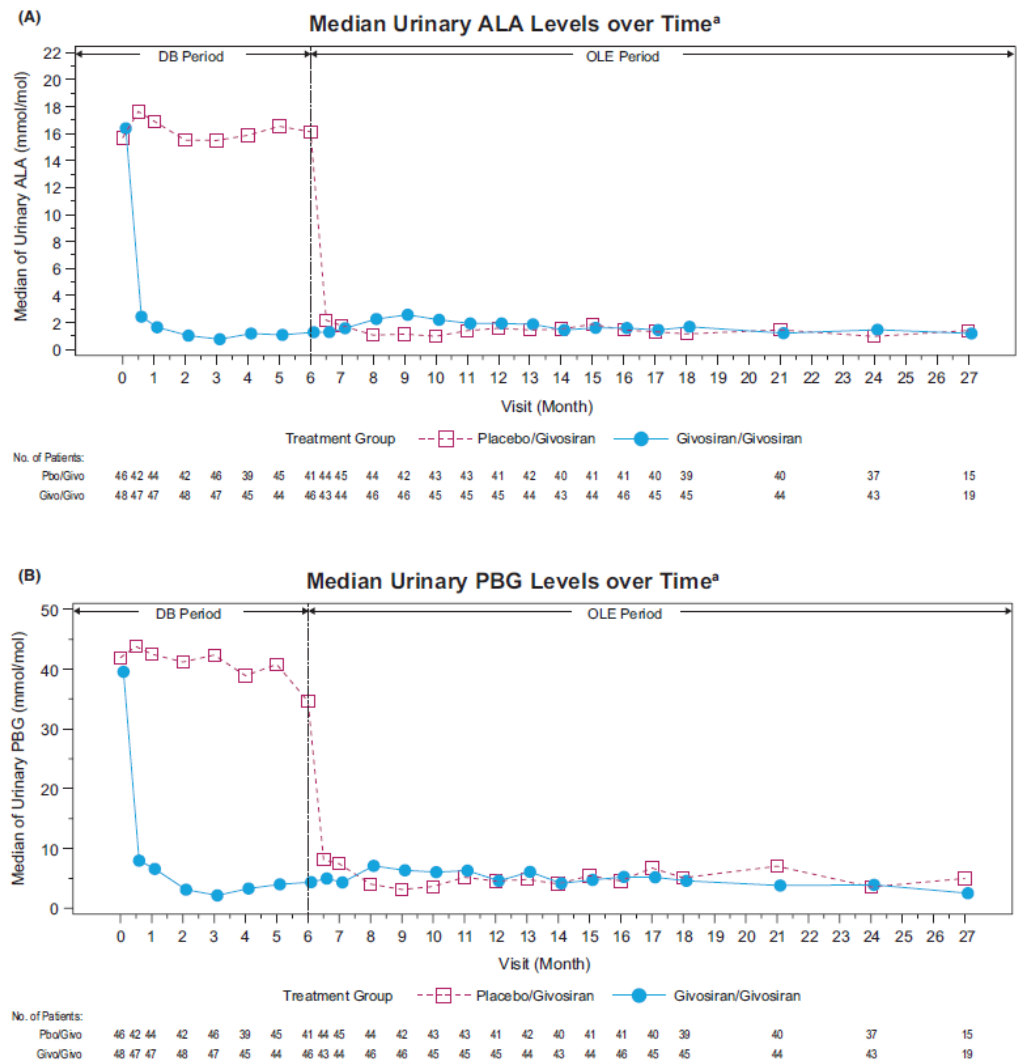
Hemiini kasutamine: AIP-ga patsientidel oli uuringu 6. kuul hemiini kasutamise päevade keskmine aastane arv givosiraani rühmas oluliselt väiksem kui platseeborühmas (6,8 vs. 29,7 päeva, olles givosiraani rühmas 77% väiksem) (**p<0,001**). Givosiraani rühmas ei kasutanud hemiini mitte ühelgi päeval 54% patsientidest, platseeborühmas 23%.

AAR AHP-ga patsientidel: Keskmine AAR oli uuringu 6. kuul givosiraani rühmas oluliselt madalam kui platseeborühmas, olles givosiraani rühmas 73% madalam (**p<0,001**). See on sarnane esmase tulemusnäitajaga AIP alarühmas, kus AAR oli 74% madalam kui platseeborühmas.

Valu, väsimus ja iiveldus: AIP-ga patsientidel oli igapäevane halvim valuskoor givosiraani rühmas oluliselt madalam kui platseeborühmas (**p=0,046**). Väsimuse või iivelduse igapäevastes halvimates skoorides rühmade vahel olulisi erinevusi ei esinenud.

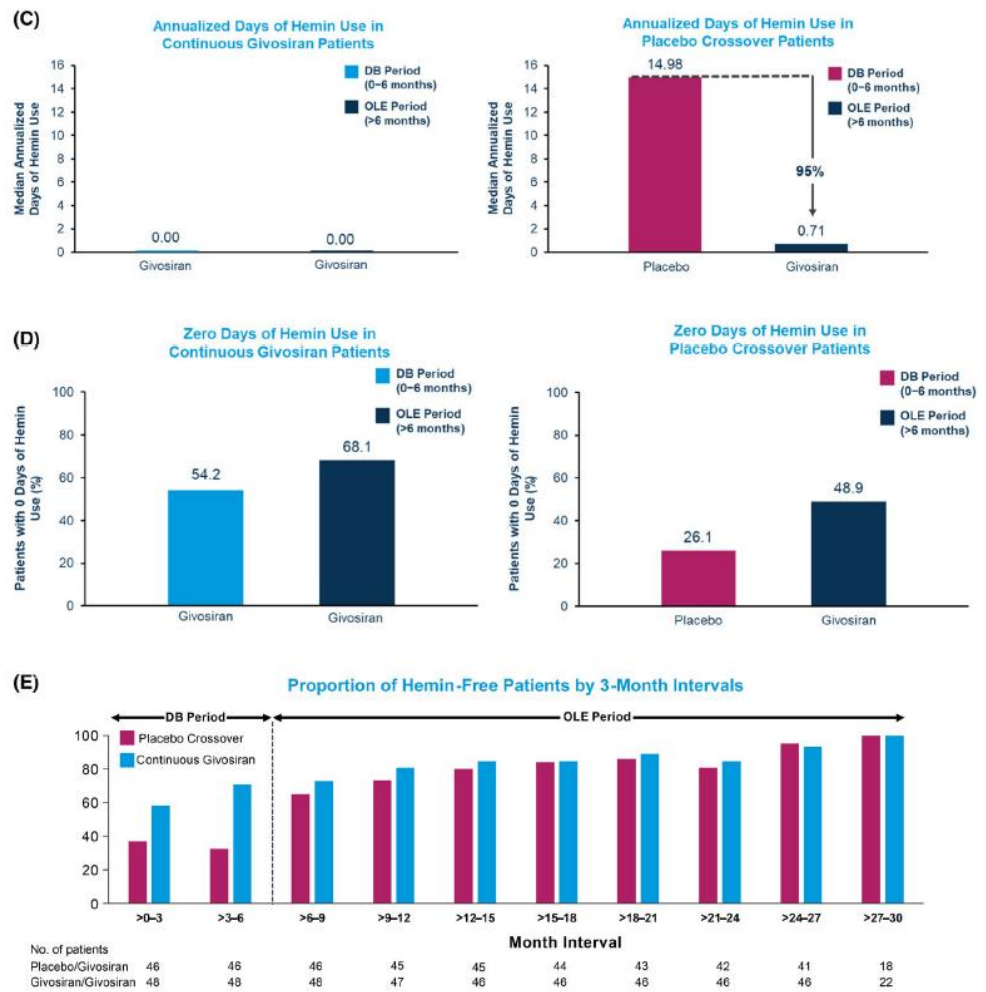
Elukvaliteet: AIP-ga patsientidel oli SF-12 füüsilise tervise komponendi üldskoori (PCS) keskmine muutus algfasest uuringu 6. kuul givosiraani rühmas 3,9 punkti kõrgem (näitab paranemist) kui platseeborühmas. SF-12 domeenide tulemused näitasid järjepidevat eelistust givosiraani suhtes: suurim eelis oli givosiraanil kehalise valu, sotsiaalse funktsioneerimise ja füüsilise toimetuleku domeenides (Joonis 6).





Joonis 7. Uriini ALA (A) ja PBG (B) tasemed uuringu jooksul (mediaanväärtused)

Hemiini kasutamine: Pikaajalist ravi givosiraaniga seostati hemiini kasutamise püsiva vähenemisega (Joonis 8C). Pideva-givosiraani rühmas oli hemiini kasutamise aastane päevade arv (mediaan) topelt-pimedada perioodi ajal 0,00 ja avatud perioodil samuti 0,00. Algtasemest kuni andmelõike kuupäevani oli kõigi givosiraaniga ravitud patsientide hemiini kasutamise päevade mediaan 0,44 päeva aastas. Hemiini üldse mitte kasutanud patsientide osakaal suurenes avatud pikendusuuringu ajal võrreldes topelt-pimedada perioodiga (Joonis 8D) ja jõudis uuringu 27. kuuks $\geq 93\%$ -ni mõlemas ravirühmas (Joonis 8E). Pideva-givosiraanravi rühmas ei vajanud avatud perioodil 68% patsientidest ravi hemiiniga. Platseebolt givosiraanile ümber lülitunud patsientidest ei vajanud avatud uuringuperioodil hemiinravi 49%.



Joonis 8. Hemiini kasutamise avatud pikendusuringu jooksul. (C) Aastane hemiini kasutamise päevade arv (mediaan); (D) Patsientide hulk, kes ei vajanud hemiin-ravi; (E) Patsientide hulk, kes ei vajanud hemiin-ravi 3-kuulise perioodi jooksul (1 kuu = 28 päeva).

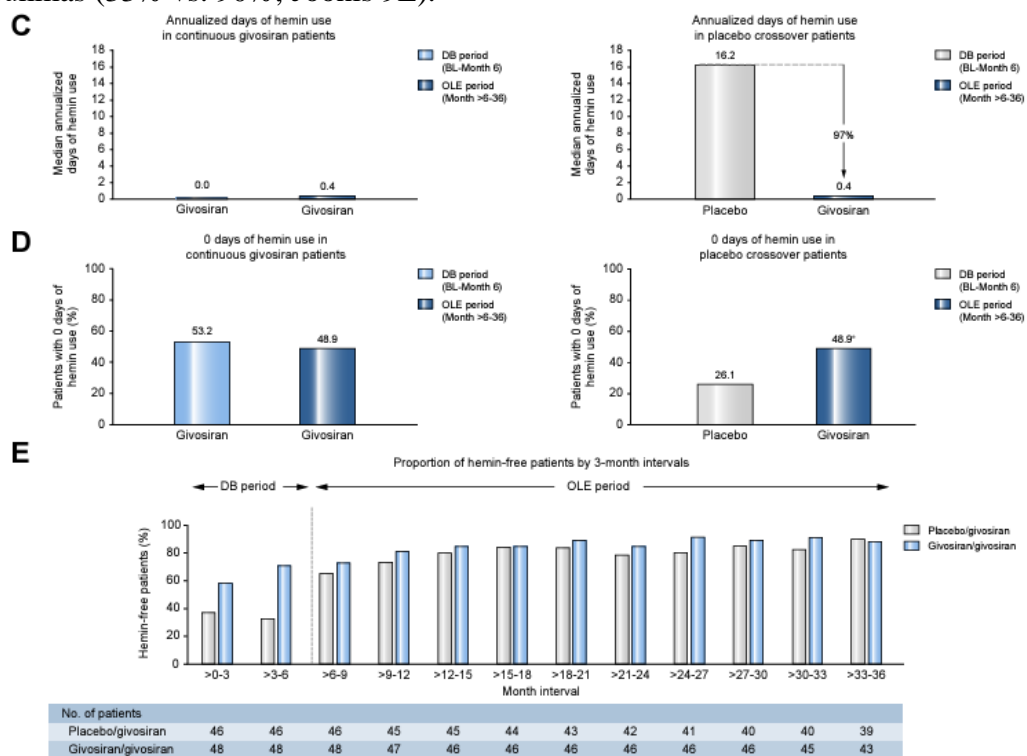
Valu, väsimus ja iiveldus: Pideva-givosiraani rühma patsientidel paranes igapäevane halvim valu skoor veelgi: mediaan muutused algväärtusest 2,29 olid topelt-pimedal perioodil -0,34 ja avatud faasis 6.-12. kuul -0,77. Platseebolt ümber lülitunud patsientidel esines samuti langus igapäevases halvima valu skooris: mediaan muutused algväärtusest 3,50 olid topelt-pimedal perioodil +0,10 ja avatud perioodil -0,54. Ka opioidide kasutamine vähenes neil patsientidel avatud perioodil. Väsimuse ja iivelduse skoorides muutusi ei täheldatud.

Elukvaliteet: Uuringu 24. kuul paranes pikaajalist givosiraani saanud patsientide füüsiline ja vaimne tervis, mida hinnati SF-12 füüsilise tervise komponendi üldskooriga (PCS), vaimse tervise komponendi üldskooriga (MCS) ja individuaalsete domeenide skooride põhjal. Kõik skoorid suurenesid (s.t. paranesid) võrreldes 6. kuuga nii pideva-givosiraani rühmas kui ka platseebolt givosiraanile ümber lülitunud patsientidel.

Uuringu lõpptulemused 36. kuul:

ALA ja PBG tasemed: Pidev ravi givosiraaniga põhjustas uriini ALA ja PBG mediaantaseme püsiva languse.

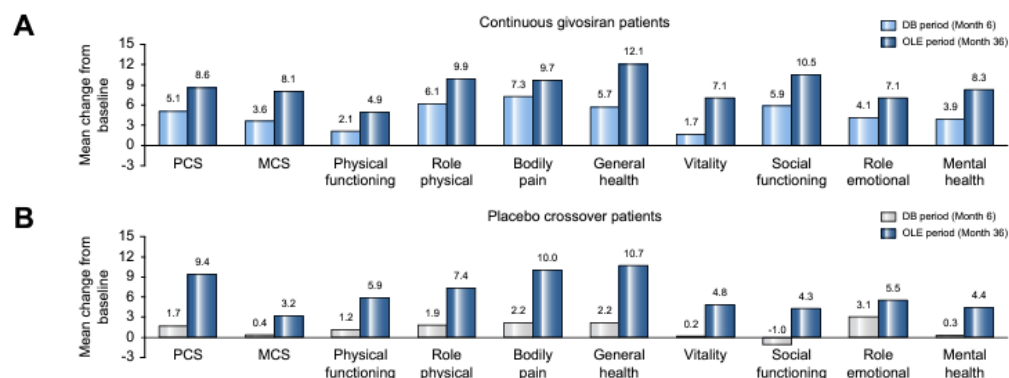
Hemiini kasutamine: Pidev ravi givosiraaniga oli seotud hemiini kasutamise püsiva vähenemisega. Hemiini kasutamise päevade aastane mediaanarv püsiva pideva givosiraani rühmas madalal tasemel (0,4) ja platseebolt givosiraani ümber lülitunud patsientidel vähenes see näitaja topelt-pimedada faasi lõpust kuni 36. kuuni 97% (16,2 vs. 0,4; Joonis 9C). Patsientide osakaal, kes kasutasid hemiini OLE ajal 0 päeva, oli mõlemas ravirühmas 49% (givosiraan/givosiraan, 23/47; platseebo/givosiraan, 22/45; Joonis 9D). Patsientide osakaal, kes kasutasid hemiini 0 päeva 3-kuulise perioodi jooksul, suurenes topelt-pimedada perioodi lõpust (3.-6. kuu) kuni OLE lõpuni (33.-36. kuud) nii pideva givosiraani rühmas (71% vs. 88%) kui ka platseebolt givosiraanile ümber lülitunud patsientide rühmas (33% vs. 90%; Joonis 9E).



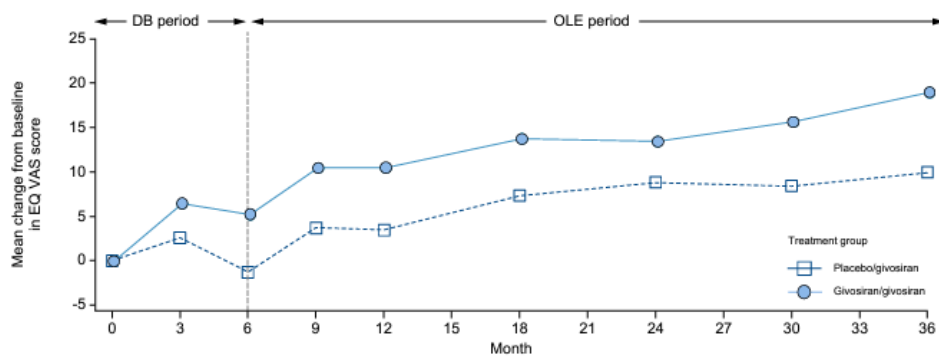
Joonis 9. Hemiini kasutamine uuringu jooksul. (C) hemiini kasutamise päevade aastane mediaanarv; (D) patsientide hulk, kes kasutasid hemiini 0 päeva; (E) patsientide hulk, kes kasutasid hemiini 0 päeva 3-kuulise perioodi jooksul. 1 kuu = 28 päeva

Elukvaliteet: Pikaajalist givosiraanravi saanud patsiendid teatasid füüsilise ja vaimse tervise edasisest paranemisest, mida hinnati SF-12 füüsilise ja vaimse komponendi üldskooriga (vastavalt PCS ja MCS) ning individuaalsete domeenide skooridega (Joonis 10A, B) põhjal. Algtasemest kuni uuringu 6. ja 36. kuuni paranesid PCS-i tulemused pideva givosiraani rühmas vastavalt 5,1 ja 8,6 punkti võrra ning MCS-i skoorid 3,6 ja 8,1 punkti võrra. Platseebolt givosiraanile ümber lülitunud patsientidel paranesid PCS-i tulemused vastavalt 1,7 ja 9,4 punkti võrra ning MCS-i tulemused 0,4 ja 3,2 punkti võrra. *Post hoc* analüüsidis täheldati üldiselt PCS ja MCS skooride paranemist sõltumata eelnevast profülaktilisest ravist hemiiniga.

Givosiraanravi jätkuvat paranemist täheldati ka EQ-5D tervisega seotud küsimustiku visuaalse analoogskaala elemendi keskmistes skoorides (EQ-VAS; Joonis 11). Keskmised muutused algtasemest kuni uuringu 6. ja 36. kuuni olid vastavalt 5,2 ja 18,9 pideva givosiraani rühmas ja vastavalt -1,3 ja 9,9 platseebolt givosiraanile ümber lülitunud patsientidel.



Joonis 10. Keskmised muutused algtasemest SF-12 küsimustiku füüsilise ja vaimse komponendi üldskooris (vastavalt PCS ja MCS) ning individuaalsete domeenide skoorides. (A) pideva givosiraani rühm; (B) platseebolt givosiraanile ümber lülitunud patsiendid. Kõrgemad skoorid tähistavad paranemist antud (üld)skooris. 2-5-punktiline muutus PCS skooris tähistab kliiniliselt olulist erinevust.



No. of patients	0	3	6	9	12	18	24	30	36
Placebo/givosiran	46	45	46	44	42	41	39	36	36
Givosiran/givosiran	48	47	48	46	45	44	43	39	40

Joonis 11. Keskmise muutuse algtasemest EQ-VAS skooris. ≥ 7 -8-punktiline muutus EQ-VAS skooris tähistab kliiniliselt olulist erinevust.

Ohutus

Kõrvaltoimeid esines 90%-l patsientidest givosiraani rühmas ja 80%-l patsientidest platseeborühmas. Pikaajalise jätku-uuringu jooksul esines kõrvaltoimeid 97%-l patsientidest. Enamus kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega. Sagedasemad kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid, iiveldus, väsimus, nasofarüüngiit ja peavalu. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines givosiraani rühmas sagedamini kui platseeborühmas (21% vs. 9%). Pikendusuuringu lõpuks esines tõsiseid kõrvaltoimeid 39%-l patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu katkestas uuringu 4 patsienti. Avatud faasis esines üks surmajuhtum (põhjus aordi dissektsioon), mis ei olnud seotud uuringuravimiga.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Iiveldus, Transaminaaside aktiivsuse tõus, Lööve (sh. kihelus, ekseem, erüteem, lööve, kihelev lööve, urtikaaria), Vähenenud glomerulaarfiltratsiooni kiirus (sh. kreatiniini sisalduse suurenemine veres,

	glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine, krooniline neeruhaigus [vähenenud eGFR], neerukahjustus), Süstekoha reaktsioonid, Väsimus
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Ülitundlikkus, Pankreatiit, Vere homotsüsteiinisisalduse suurenemine (sh. vere ebaharilik homotsüsteiinisisaldus, hüperhomotsüsteineemia, vere homotsüsteiinisisalduse suurenemine)
Rasked kõrvaltoimed	Anafülaktiline reaktsioon
Võimalikud tüsistused	Anafülaktiline reaktsioon, Transaminaaside aktiivsuse tõus, Vere homotsüsteiinisisalduse suurenemine, Toime neerufunktsioonile
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p><u>Anafülaktiline reaktsioon:</u> Anafülaksia tekkimisel tuleb selle ravimi manustamine viivitamatult katkestada ja alustada sobivat ravi.</p> <p><u>Transaminaaside aktiivsuse tõus:</u> Enne ravi alustamist tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid. Neid analüüse tuleb korrata igakuiselt esimese 6 ravikuu jooksul ja vastavalt kliinilisele näidustusele ka pärast seda.</p> <p><u>Vere homotsüsteiinisisalduse suurenemine:</u> Soovitav on enne ravi alustamist määrata vere homotsüsteiinisisaldus ning jälgida seda muutuste suhtes ravi ajal givosiraaniga. Homotsüsteiinisisalduse suurenemise korral võib patsientidel kaaluda homotsüsteiinisisaldust alandavat ravi.</p> <p><u>Toime neerufunktsioonile:</u> Olemasoleva neeruhaigusega patsientidel tuleb ravi ajal neerufunktsiooni hoolikalt jälgida.</p>	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
<i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i>	
-	

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. tervishoiuteenus	Teenus 368R (Ägeda vahelduva maksaporfüüria spetsiifiline ravi, üks viaal)	Raskete porfüüriaepisoodide ravi hemiiniga (i.v.), kui patsiendil esinevad neuroloogilised sümptomid ja vajadus opioidsete valuvaigistite järele

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. AGA (American Gastroenterological Association) [10]	2023	Givosiraan: <ul style="list-style-type: none"> – AHP korduvate akuutsete atakkide (>4 atakki aastas) profülaktika 	<i>Best Practice Advice</i>
		Hemiin: <ul style="list-style-type: none"> – Hospitaliseerimist vajavate AHP ägedate akuutsete atakkide ravi – AHP korduvate akuutsete atakkide (>4 atakki aastas) profülaktika (<i>off-label</i>) 	<i>Best Practice Advice</i>
2. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [45]	2021	Givosiraan: <ul style="list-style-type: none"> – AHP ägedate korduvate akuutsete atakkide (≥ 4 atakki 12 kuu jooksul) ravi 	<i>Highly specialised technologies guidance</i>
		Puudub	

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Givosiraan on ainus heakskiidetud ravimeetod kõigi AHP alatüüpide jaoks ja ainus profülaktiline ravi, mis tõestatult vähendab atakkide arvu. Givosiraani efektiivsust ja ohutust on AHP-ga patsientidel (n=94) uuritud faas III uuringus ENVISION [12],[13], kus võrreldi givosiraani toimet platseeboga. Uuringu tulemusena leiti, et ravi givosiraaniga vähendab oluliselt porfüüria hoogude arvu (AAR keskmine langus 73%-i AHP kogupopulatsioonis ja 74%-i AIP alapopulatsioonis) ja toksiliste heemi vaheühendite (ALA ja PBG) taset (pärast 24-kuulist ravi langes peaaegu normaalsele tasemele), vähendab valu ja parandab patsientide elukvaliteeti. Givosiraanravi tulemusena vähenes ka i.v. hemiini kasutamine (aastane hemiini kasutamise päevade arv langes pärast 36. kuud 0,4-ni) [44]. Lisaks on ravi givosiraaniga hästi talutav, esineb vastuvõetav riski/kasu profiil. ENVISION uuringu *post hoc* analüüsi tulemused näitasid, et givosiraanravi vähendab atakkide arvu ja raskusastet ning opioidide kasutamise päevade arvu võrreldes platseeboga, sõltumata eelnevast hemiinprofülaktika kasutamisest [46].

Kuigi hemiini (Normosang) kasutatakse märkimisväärsel hulgal näidustuseväliselt (*off-label*) AHP profülaktikaks [5], puuduvad piisavad kliinilised tõendid selle kohta, et see hoiab ära atakke või vähendab kroonilisi haigusilminguid [42]. Normosang-i müügiluba põhines ühel kliinilisel uuringul 1989. aastast [47]. See platseebokontrolliga uuring viidi läbi 12 patsiendiga ning tulemused näitavad, et kuigi ALA ja PBG tasemed langesid hemiini rühmas oluliselt (p<0,01), ei täheldatud olulist erinevust võrreldes platseeboga hospitaliseerimise, valu ega valuvaigistite kasutamise osas

[47]. Hemiini kasutamine on patsiendi jaoks ebamugav: infusiooni jaoks on vajalik rajada venoosne juurdepääs ning lühikese poolväärtusaja tõttu tuleb seda manustada regulaarselt [42]. Lisaks on hemiini kasutamist seostatud mitmete tõsiste kõrvaltoimetega (Tabel 6).

Tabel 6. AHP ravimite Givlaari ja Normosang võrdlus.

	Givlaari [11]	Normosang [42]
Toimemehhanism	<ul style="list-style-type: none"> Retseptorile suunatud siRNA konjugaat, mis toimetatakse selektiivselt hepatotsüütidesse On suunatud maksaensüümi ALAS1 vastu, et vähendada heemi vaheproduktide tootmist (ALA/PBG) 	<ul style="list-style-type: none"> Inimverest isoleeritud ja puhastatud Vähendab heemi puudujääki ning porfüriinide ja heemi toksiliste prekursorite tootmist negatiivse tagasiside ahela kaudu
Heakskiidetud näidustus	<ul style="list-style-type: none"> Ägeda maksaporfüüria (AHP) raviks täiskasvanutele ja noorukitele vanuses 12 aastat ja vanemad. 	<ul style="list-style-type: none"> Hepaatilise porfüüria (äge vahelduv porfüüria, tähniline porfüüria, pärilik koproporfüüria) ägedate episoodide ravi.
Heakskiidetud profülaktikaks	<ul style="list-style-type: none"> JAH 	<ul style="list-style-type: none"> EI
Manustamine	<ul style="list-style-type: none"> Subkutaanne süst 2,5 mg/kg üks kord kuus Intravenoosne juurdepääs pole vajalik Tervishoiuasutuses manustamine pole vajalik Givosiraan ja selle aktiivne metaboliit elimineeritakse plasmast peamiselt metabolismi kaudu, eeldatav terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi; Maksas on givosiraanil pikk poolväärtusaeg, mis viib farmakodünaamilise toime pikema kestuseni, mis püsib kogu igakuiste manustamiskordade vahele jääva aja 	<ul style="list-style-type: none"> Intravenoosne infusioon, manustatakse suurde veeni vähemalt 30 minuti jooksul, 3 mg/kg üks kord ööpäevas nelja päeva jooksul (akuutse atakki ravi) Profülaktikaks hemiini infusiooni kasutamine varieerub suurel määral: mõnel patsiendil on vajalik 8x kuus, mõnel vaid 1x kuus [43] Pärast korduvaid infusioone pikeneb heemi poolväärtusaeg organismis; pärast neljandat infusiooni pikeneb see 18,1 tunnini
Efektiivsus	<ul style="list-style-type: none"> RCT vs platseebo Oluline langus ALA ja PBG tasemetes Oluliselt vähenenud AAR kõigis AHP-ga patsientide alarühmades Elukvaliteedi näitaja oluline paranemine 	<ul style="list-style-type: none"> RCT vs platseebo Oluline langus ALA ja PBG tasemetes Ei mingit erinevust võrreldes platseeboga haiglaravi või valuvaigistite kasutamises [47]
Ohutus / ravi piirangud	<ul style="list-style-type: none"> Iiveldus, süstekoha reaktsioonid Rasedatel või rasedust planeerivatel naistel soovitatakse givosiraani mitte kasutada [10] 	<ul style="list-style-type: none"> Pole kergesti kättesaadav haiglates [2] Aja jooksul võib ravimi toime väheneda [2] Võib põhjustada kroonilist raua ülekoormust ja hepatiiti [20], koagulopaatiat, tromboflebiiti Normosang'i ei tohi kasutada ennetavaks raviks, sest kättesaadavad andmed on liiga piiratud ning infusioonide pikaajaline regulaarne manustamine võib tekitada raua ülekoormuse Andmete piiratuse tõttu ei soovitata Normosang'i kasutada raseduse ja imetamise ajal, kui see ei ole hädavajalik.

RCT = randomiseeritud kontrollrühmaga uuring

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus	
<p>Ravi tuleb alustada porfüüria ravis kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all. Givlaari on mõeldud ainult subkutaanselt kasutamiseks. Ravimit manustab tervishoiutöötaja ambulatoorselt.</p> <p>Givlaari soovitatav annus on 2,5 mg/kg üks kord kuus (iga 4 nädala järel). Üldkogus (mg-des) jagatuna viaali kontsentratsiooniga (189 mg/ml) = süstitava ravimi kogumaht (ml-tes). Kui annus on suurem kui 1 ml, tuleb kasutada rohkem kui ühte viaali ja võib olla vaja teha rohkem kui üks subkutaanne süst. Maksimalne ühekordne manustatav annus on 1,5 ml.</p> <p>Süstida võib kõhu või vajadusel õlavarre tagumise või külgmise osa või reie nahka. Kui ühe Givlaari annuse jaoks on vaja rohkem kui ühte süsti, peavad süstekohad olema üksteisest vähemalt 2 cm kaugusel.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Piirkondlik haigla või keskhaigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala	Gastroenteroloogia, sisehaigused
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohaldatav
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Täiendava väljaõppe vajadus puudub. Ravi tuleb alustada porfüüria ravis kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Valmisolek on olemas.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta 1 (üks doos arve kohta)

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	6	6
2. aasta	1	12	12
3. aasta	1	12	12
4. aasta	1	12	12

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Äge maksaporfüüria (AHP) on harvikaigus. Kirjanduse põhjal on sümptomaatilise AHP prevalentts 1 : 100 000 isiku kohta [46], mis tähendab, et Eestis võib olla kokku 13-14 patsienti. Eesti spetsialistidele teadaolevalt on sümptomaatilisi AHP diagnoosiga patsiente Eestis ainult 6 isikut. See võib tuleneda aladiagnoosimisest – AHP diagnoositakse keskmiselt 15 aastase hilinemisega [25].

Taotletav ravim givosiraan on tõendanud efektiivsust AHP patsientidel, kellel on eelneva 6 kuu jooksul esinenud vähemalt 2 rasket porfüüriahoog (st nõudis hospitaliseerimist, kiireloomulist tervishoiuasutuse külastust või intravenoosset hemiini manustamist kodus). Täna on raskete hoogude raviks tervishoiuteenuste loetelus kättesaadav hemiin (kood 368R), piiranguga „raskete porfüüriaepisoodide ravi korral, kui patsiendil esinevad neuroloogilised sümptomid ja vajadus opioidsete valuvaigistite järele.“ Antud teenust kasutati 2022. aastal summas 1175 eurot, mis vastab kahele viaalile. 2021. ja 2023. aastal (oktoobri seisuga) teenust ei ole kasutatud. Need andmed viitavad sellele, et 2023. aasta seisuga ei ole Eestis patsienti, kes hetkel vajaks porfüüriat ennetavat ravi. Ka spetsialistid, kellega käesoleva taotluse ettevalmistamisel konsulteeriti, nõustasid, et diagnoositud patsientide hulgas ei ole hetkel akuutsete haigushoogudega probleemi.

Arvestades siiski, et AHP on Eestis tõenäoliselt aladiagnoositud, siis on võimalik, et lähiaastatel lisandub 1 patsient, kes vajab raskete porfüüriahoogude ravi. Prognoosis on arvestatud, et esimesel aastal kasutatakse 6 teenust (6 doosi) ja järgnevatel aastatel 12 teenust (12 doosi).

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine ravi-asutuste vahel
Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse ravi-asutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed ravi-asutused.

9.4.1 Ravi-asutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala ravi-asutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>		
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>		
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla</i>		
<i>Lääne-Tallinna Keskhaigla</i>		
<i>Ida-Viru Keskhaigla</i>		
<i>Pärnu Haigla</i>		

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	3035 - Õe vastuvõtt
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	368R – Ägeda vahelduva maksaporfüüria spetsiifiline ravi, üks viaal Manustamine kas päevaravis (3075) või statsionaarselt (2065)
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Vastavalt ENVISION uuringu tulemustele väheneb hemiini (368R) kasutus.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Hetkel givosiraani raviks näidustatud patsiendid puuduvad, seega on tegemist 100% uute ravijuhtudega.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	Eriarsti vastuvõtt (kood 3004) 2x aastas
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Andmed puuduvad
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus
Esitatakse eraldi.
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte
Esitatakse eraldi.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE [45]	2021	NICE Komitee pidas võrdlust profülaktilise hemiiniga sobilikuks. Komitee tunnistas, et kuigi puuduvad kliinilised andmed givosiraani otseseks võrdlemiseks profülaktilise hemiiniga, viitavad olemasolevad tõendid koos kliiniliste ekspertide ja patsientide sisendiga sellele, et givosiraan suudab vähendada ägedate haigushoogude sagedust, parandada kroonilisi sümptomeid ja parandada AHP-ga inimeste elukvaliteeti. Komitee otsustas, et givosiraan vastas QALY kaalumise (<i>QALY weighting</i>) kohaldamise kriteeriumidele [Komitee võib kohaldada QALY-dele suuremat kaalu, kui ravim on näidustatud kõrge raskusastmega seisundi jaoks]. Komitee järeldas, et kõige usutavam ICER givosiraani puhul 12-aastastel või vanematel AHP-ga inimestel, kellel on kliiniliselt kinnitatud rasked korduvad ägedad atakid (4 või enam rünnakut 12 kuu jooksul), jääb tõenäoliselt vahemikku, mida NICE tavaliselt peab kulutõhusaks kõrgelt spetsialiseeritud ravimite puhul, kui on rakendatud QALY-dele suurem kaal ja rakendatakse ettevõtte pakutud konfidentsiaalne allahindlus. Täpseid ICER tulemusi ei ole avaldatud.
CADTH (Kanada)	2021	CADTH andis givosiraanile positiivse soodustusotsuse. AHP patsientide rühmas, kellel on korduvad atakid oli ICER võrreldes parima toetava raviga \$14 211 820 QALY kohta. Kulutõhusaks tasemeks loetakse ICER/QALY \$50 000 ja selle saavutamiseks oli CADTH hinnangul vajalik 57% hinnalangus.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Valmisolek puudub.		
12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus		Madal. Ravimit manustab tervishoiutöötaja.

12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Madal. Ravi määrab erialaspetsialist.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Vastavalt ENVISION uuringu kaasamiskriteeriumitele, soovitame givosiraani ravi alustamiskriteeriumiks järgmist:</p> <p>Ravi alustamine erialaspetsialisti otsusel AHP diagnoosiga patsientidele, kellel esinevad ägedad porfüüriahood, sealhulgas viimase 6 kuu jooksul on esinenud vähemalt 2 hoogu, mis nõudsid hospitaliseerimist, kiireloomulist tervishoiuasutuse külastust või intravenoosset (i.v.) hemiini manustamist.</p>	

13. Kasutatud kirjandus

- [1] K. E. Anderson *et al.*, „Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias“, *Ann. Intern. Med.*, kd 142, nr 6, lk 439–450, märts 2005, doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010.
- [2] D. M. Bissell ja B. Wang, „Acute Hepatic Porphyria“, *J. Clin. Transl. Hepatol.*, kd 3, nr 1, lk 17–26, märts 2015, doi: 10.14218/JCTH.2014.00039.
- [3] H. L. Bonkovsky, „Neurovisceral Porphyrias: What a Hematologist Needs to Know“, *Hematology*, kd 2005, nr 1, lk 24–30, jaan 2005, doi: 10.1182/asheducation-2005.1.24.
- [4] O. Bronisch, T. Stauch, T. Haverkamp, M. K. Beykirch, ja P. E. Petrides, „Acute porphyrias: a German monocentric study of the biochemical, molecular genetic, and clinical data of 62 families“, *Ann. Hematol.*, kd 98, nr 12, lk 2683–2691, dets 2019, doi: 10.1007/s00277-019-03831-7.
- [5] L. Gouya *et al.*, „EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks“, *Hepatol. Baltim. Md*, kd 71, nr 5, lk 1546–1558, mai 2020, doi: 10.1002/hep.30936.
- [6] A. Dickey *et al.*, „Quantifying the impact of symptomatic acute hepatic porphyria on well-being via patient-reported outcomes: Results from the Porphyria Worldwide Patient Experience Research (POWER) study“, *JIMD Rep.*, kd 64, nr 1, lk 104–113, jaan 2023, doi: 10.1002/jmd2.12343.
- [7] H. Naik *et al.*, „Evaluating the Patient Reported Outcomes Measurement Information System Scales in Acute Intermittent Porphyria“, *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, kd 22, nr 3, lk 590–597, märts 2020, doi: 10.1038/s41436-019-0683-y.
- [8] B. Blaylock, J. Epstein, ja P. Stickler, „Real-world annualized healthcare utilization and expenditures among insured US patients with acute intermittent porphyria (AIP) treated with hemin“, *J. Med. Econ.*, kd 23, nr 6, lk 537–545, juuni 2020, doi: 10.1080/13696998.2020.1724118.
- [9] Riigi Teataja, „Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu 1.07.2023“. Vaadatud: 23. oktoober 2023. [Online]. Available at: <https://www.riigiteataja.ee/akt/121062023005>
- [10] B. Wang, H. L. Bonkovsky, J. K. Lim, ja M. Balwani, „AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias: Expert Review“, *Gastroenterology*, kd 164, nr 3, lk 484–491, märts 2023, doi: 10.1053/j.gastro.2022.11.034.
- [11] Alnylam Netherlands B.V., „Givlaari (givosiraan). Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_et.pdf

- [12] M. Balwani *et al.*, „Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria“, *N. Engl. J. Med.*, kd 382, nr 24, lk 2289–2301, juuni 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1913147.
- [13] P. Ventura *et al.*, „Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study“, *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, kd 42, nr 1, lk 161–172, jaan 2022, doi: 10.1111/liv.15090.
- [14] Orphanet, „Acute hepatic porphyria“. Vaadatud: 11. oktoober 2023. [Online]. Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=95157
- [15] Alnylam Pharmaceuticals, „About AHP“, Porphyria.com. Vaadatud: 17. oktoober 2023. [Online]. Available at: <https://www.porphyria.com/about-ahp>
- [16] P. E. Stein, M. N. Badminton, ja D. C. Rees, „Update review of the acute porphyrias“, *Br. J. Haematol.*, kd 176, nr 4, lk 527–538, 2017, doi: 10.1111/bjh.14459.
- [17] American Porphyria Foundation, „AIP, HCP, VP & ADP“, American Porphyria Foundation. Vaadatud: 16. oktoober 2023. [Online]. Available at: <https://porphyriafoundation.org/for-healthcare-professionals/porphyria/aip-hcp-vp-adp/>
- [18] H. Puy, L. Gouya, ja J.-C. Deybach, „Porphyrias“, *Lancet*, kd 375, lk 924–937, 2010.
- [19] G. Elder, P. Harper, M. Badminton, S. Sandberg, ja J.-C. Deybach, „The incidence of inherited porphyrias in Europe“, *J. Inherit. Metab. Dis.*, kd 36, nr 5, lk 849–857, sept 2013, doi: 10.1007/s10545-012-9544-4.
- [20] D. M. Bissell, K. E. Anderson, ja H. L. Bonkovsky, „Porphyria“, *N. Engl. J. Med.*, kd 377, nr 9, lk 862–872, aug 2017, doi: 10.1056/NEJMra1608634.
- [21] V.-M. S. Ramanujam ja K. E. Anderson, „Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias“, *Curr. Protoc. Hum. Genet.*, kd 86, lk 1–26, juuli 2015, doi: 10.1002/0471142905.hg1720s86.
- [22] Y. Nordmann *et al.*, „Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France“, *J. Intern. Med.*, kd 242, nr 3, lk 213–217, sept 1997, doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00189.x.
- [23] B. Chen *et al.*, „Acute Intermittent Porphyria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease“, *Hum. Mutat.*, kd 37, nr 11, lk 1215–1222, nov 2016, doi: 10.1002/humu.23067.
- [24] H. Lenglet *et al.*, „From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria“, *Hum. Mol. Genet.*, kd 27, nr 7, lk 1164–1173, apr 2018, doi: 10.1093/hmg/ddy030.
- [25] H. L. Bonkovsky *et al.*, „Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium“, *Am. J. Med.*, kd 127, nr 12, lk 1233–1241, dets 2014, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.036.
- [26] P. E. Stein *et al.*, „Acute intermittent porphyria: fatal complications of treatment“, *Clin. Med.*, kd 12, nr 3, lk 293, juuni 2012, doi: 10.7861/clinmedicine.12-3-293.
- [27] S. D. Whatley ja M. N. Badminton, „Acute Intermittent Porphyria“, *GeneReviews®*, M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, ja A. Amemiya, Toim, Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2019. Vaadatud: 16. oktoober 2023. [Online]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1193/>
- [28] K. Palk ja G. Zemtsovskaja, „Keeruline haigus porfüüria“, *Lege Artis*, kd 5, nr 2, lk 33–37, 2018.
- [29] C. Schmitt *et al.*, „Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver“, *J. Intern. Med.*, kd 284, nr 1, lk 78–91, juuli 2018, doi: 10.1111/joim.12750.
- [30] J. B. Jeans *et al.*, „Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series“, *Am. J. Med. Genet.*, kd 65, nr 4, lk 269–273, nov 1996, doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961111)65:4<269::AID-AJMG4>3.0.CO;2-K.

- [31] E. Pischik ja R. Kauppinen, „An update of clinical management of acute intermittent porphyria“, *Appl. Clin. Genet.*, kd 8, lk 201–214, 2015, doi: 10.2147/TACG.S48605.
- [32] B. Mutluay, A. Köksal, R. G. G. Çelik, ja H. H. Bülbül, „A Case of Acute Intermittent Porphyria Mimicking Guillain-Barré Syndrome“, *Noro Psikiyatri Arsivi*, kd 56, nr 4, lk 311–312, dets 2019, doi: 10.5152/npa.2017.19474.
- [33] S. A. Fatima, H. Jurair, Q. Abbas, ja A. J. Rehman, „Paediatric porphyria and human hemin: a treatment challenge in a lower middle income country“, *BMJ Case Rep. CP*, kd 13, nr 1, lk e232236, jaan 2020, doi: 10.1136/bcr-2019-232236.
- [34] A. Nabin, L. Thapa, R. Paudel, ja P. Rana, „Acute Intermittent Porphyria with SIADH and Fluctuating Dysautonomia“, *Kathmandu Univ Med J*, kd 38, nr 2, lk 96–99, 2012.
- [35] M. Marcacci, A. Ricci, C. Cuoghi, S. Marchini, A. Pietrangelo, ja P. Ventura, „Challenges in diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: from an uncommon pediatric onset to innovative treatments and perspectives“, *Orphanet J. Rare Dis.*, kd 17, nr 1, lk 160, apr 2022, doi: 10.1186/s13023-022-02314-9.
- [36] L. Bjersing, C. Andersson, ja F. Lithner, „Hepatocellular carcinoma in patients from northern Sweden with acute intermittent porphyria: morphology and mutations“, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, kd 5, nr 5, lk 393–397, mai 1996.
- [37] C. Andersson, L. Bjersing, ja F. Lithner, „The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria“, *J. Intern. Med.*, kd 240, nr 4, lk 195–201, okt 1996, doi: 10.1046/j.1365-2796.1996.21847000.x.
- [38] K. Peoc'h *et al.*, „Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: A Damocles Sword“, *Mol. Genet. Metab.*, kd 128, nr 3, lk 236–241, nov 2019, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.10.001.
- [39] N. Pallet *et al.*, „High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria“, *Kidney Int.*, kd 88, nr 2, lk 386–395, aug 2015, doi: 10.1038/ki.2015.97.
- [40] B. Wang, S. Rudnick, B. Cengia, ja H. L. Bonkovsky, „Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress“, *Hepatol. Commun.*, kd 3, nr 2, lk 193–206, veebr 2019, doi: 10.1002/hep4.1297.
- [41] J. K. Dowman *et al.*, „Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, kd 18, nr 2, lk 195–200, veebr 2012, doi: 10.1002/lt.22345.
- [42] Recordati Rare Diseases, „Normosang (hemiin). Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1227653.pdf
- [43] J. T. Marsden *et al.*, „Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms“, *JIMD Rep.*, kd 22, lk 57–65, 2015, doi: 10.1007/8904_2015_411.
- [44] D. J. Kuter *et al.*, „Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial“, *J. Hepatol.*, kd 79, nr 5, lk 1150–1158, nov 2023, doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013.
- [45] NICE, „Givosiran for treating acute hepatic porphyria | Guidance“. Vaadatud: 16. oktoober 2023. [Online]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst16>
- [46] B. Wang *et al.*, „Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the phase 3 ENVISION study“, *Orphanet J. Rare Dis.*, kd 17, nr 1, lk 327, aug 2022, doi: 10.1186/s13023-022-02463-x.
- [47] A. L. Herrick, K. E. McColl, M. R. Moore, A. Cook, ja A. Goldberg, „Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria“, *Lancet Lond. Engl.*, kd 1, nr 8650, lk 1295–1297, juuni 1989, doi: 10.1016/s0140-6736(89)92688-3.

<p>Taotluse esitamise kuupäev</p>	
<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	