

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i> | Fabry tõve ensüümasendusravi. Toimeaine alfapegunigalsidaasi 1 mg lisamine raviteenuse 335R Fabry tõve ensüümasendusravi toimeainetega beetaagalsidaas 1 mg või alfaagalsidaas 0,2 mg nimekirja uue ravimikomponendina. |
| Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i> | 1639 |
| Kuupäev | 06.04.2024 |

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletud toimeaine alfapegunigalsidaas on mõeldud Fabry tõbe põdevate inimeste raviks. Fabry tõve ravi eesmärgiks on vältida elundikahjustuste progresseerumist, pikendada eluiga, vähendada sümptomeid ja parandada patsiendi elukvaliteeti.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Fabry tõve (FT) näol on tegu haruldase lüsosomaalse haigusega, mis on põhjustatud GLA geeni mutatsioonist. Selle tulemusena ei toodeta üldse või piisavalt ensüümi α -galaktosidaas A (α -Gal A), mille substraadid hakkavad kogunema erinevates elundites ja kudedes ning aastate jooksul põhjustab selline kuhjumine organkahjustusi (närvisüsteem, neerud, süda jt organid), millest tuleneb ka haiguse sümptomaatika. Fabry tõve raskusaste võib erineda, sest see sõltub α -galaktosidaas A puudulikkuse ulatusest. Klassikalise alatüübi korral avalduvad sümptomid juba lapseas mitmetes elundites, võrreldes hilisema algusega mitteklassikalise alatüübi

korral, kui haigus süveneb aeglasemalt ning sümptomid tekivad hiljem. Kuna GLA geen asub X-kromosoomis, mõjutab haigus kõiki mutatsiooniga mehi. Naistel võib mutatsioon olla mõlemas X-kromosoomis (homosügootid) või võib neil esineda mutatsioon ainult ühes X-kromosoomis (heterosügootid) ning nende hulgas leidub täiesti asümptomaatilisi kuni raskekujuliste sümptomitega patsiente. Fabry tõve X-liitelise pärandamise tõttu on klassikalise fenotüübi esinemine meestel sagedam kui naistel.

Käesolevalt on Eestis FT spetsiifilises ravis kättesaadav ja kompenseeritud kaks ensüümasendusravi (ERT) varianti – alfaagalsidaas ja beetaagalsidaas. Tegu on üldiselt tõhusa meetodiga, ent selle kasutamisel võivad esineda ka teatud probleemid, mille hulka kuuluvad 1) ERT võib indutseerida organismis ravimvastaste neutraliseerivate antikehade moodustumist; 2) võimalikud infusioonireaktsioonid; 3) võimalik piiratud kudedesse tungimise võimekus ravimi väikese jaotusruumala tõttu; 4) infusiooniprotseduuriga kaasnev võimalik infektsioonirisk.

Käesolevalt toob taotleja välja, et taotluses kõneallev alfapegunigalsidaas on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil tubakarakkudes ning see on inimese α -galaktosidaas A pegüleeritud rekombinantne vorm. Rekombinantse vormi aminohappejärjestus on sarnane inimese looduslikult esineva ensüümiga. Alfapegunigalsidaas täiendab või asendab ensüümi α -galaktosidaas A, mis katalüüsib oligosahhariidide ja polüsahhariidide terminaalsete α -galaktosüülirühmade hüdrolyüsi lüsoosoomis, vähendades seega globotriaosüülseramiidi (Gb3) ja globotriaosüülsfingosiini (Lyso-Gb3) akumulereerumist.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p> | <p>BALANCE uuring (NCT02795676) on esimene 3. faasi randomiseeritud topeltpime kontrolluuring, kus hinnati alfapegunigalsidaasi efektiivsust, ohutust ja taluvust võrdluses beetaagalsidaasiga täiskasvanud 18-60-aastastel sümptomaatilistel Fabry tõve patsientidel, kes on eelnevalt saanud beetaagalsidaasiga ravi ja kellel on halvenev neerufunktsioon. Skriiningu eGFR oli uuritavatel 40–120mL/min/1.73m² (CKD-EPI) ning eGFR lineaarne negatiivne kalle ≥ -2 ml/min/1,73m²/aastas. Patsiente oli ravitud intravenoosse beetaagalsidaasiga annuses 1 mg/kg iga 2 nädala järel vähemalt ühe aasta jooksul. Viimase 6 kuu jooksul pidi annus olema stabiilne.</p> <p>Peamised välistuskriteeriumid:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) anafülaksia või I tüüpi hüpersensitiivsusreaktsioon beetaagalsidaasile 2) varasem eGFR >120 mL/min/1.73m² eelneva 9-18 kuu jooksul 3) dialüüs või neerusiirik 4) äge neerukahjustus viimase 12 kuu jooksul 5) AKEI või ARB alustamine või doosimuutus viimase 4 kuu jooksul 6) UPCR (valgu/krea suhe) >0.5 g/g and mitte AKEi/ARB-iga ravitud <p>BALANCE uuring kaasas Fabry tõvega patsiente 29-st keskusest aastatel 2016-2021 ning uuringupatsiendid randomiseeriti 2:1 suhtes (alfapegunigalsidaas 1mg/kg intravenoosselt vs</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>beetaagalsidaas 1mg/kg intravenoosselt).</p> <p>78 patsienti randomiseeriti (53 patsienti alfapegunigalsidaasi ja 25 beetaagalsidaasi gruppi), uuringusse jäi 77 patsienti, sest üks alfapegunigalsidaasi grupi uuritav võttis oma nõusoleku tagasi, seega moodustusid grupid n=52 ja n=25. Patsientide keskmine vanus oli 44 aastat, 47 patsienti olid mehed ja mediaan-eGFR oli alustades 74.5mL/min/1.73m², keskmine eGFR kalle oli -7.3 (-30.5, 6.3) mL/min/1.73m² /aastas.</p> <p>48 uuritavat alfapegunigalsidaasi grupis ja 24 uuritavat beetaagalsidaasi grupis lõpetasid 24-kuulise raviperioodi. Väljalangevuste põhjuseks oli kas nõusoleku tagasivõtmine või AE (mõlemad alfapegunigalsidaasi grupis).</p> |
| Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus | 1 mg/kg alfapegunigalsidaasi intravenoosselt üks kord iga kahe nädala järel. |
| Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i> | 1 mg/kg beetaagalsidaasi intravenoosselt üks kord iga kahe nädala järel. |
| Uuringu pikkus | 24 kuud |
| Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | Esmase tulemusnäitajana hinnati võrdluses kahe ülalnimetatud ravimi efektiivsust (muutus aastases eGFR languses ja selle kaldes). |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | Keskmine eGFR-i kalle 24 kuu möödudes oli -2,51 (-3.79, -1.24) mL/min/1.73m ² /aastas alfapegunigalsidaasi ja -2.16 (-3.81, -0.51) mL/min/1.73m ² /aastas beetaagalsidaasi grupis. Nende kahe grupi vaheline erinevus ei olnud |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>statistiliselt oluline (95%CI -2.44, 1.73) ning kahe ravimi efektiivsust selle näitaja osas võib lugeda selle uuringu alusel sarnaseks.</p> |
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p> | <p>Muutus plasma lüso-Gb3 kontsentratsioonis.</p> <p>Ohutustulemusnäitajad sisaldasid TEAE-sid (<i>treatment-emergent adverse events</i>), infusioonireaktsioone, premedikatsiooni vajadust ja eelnevat ning uurinuaegset ravimvastaste antikehade staatust.</p> |
| <p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p> | <p>Olulisemad tulemused:</p> <p>Kliiniliselt olulisi järeldusi selle uuringu põhjal ei saa muutuste kohta plasma lüso-Gb3 kontsentratsiooni kohta teha.</p> <p>90,4% alfapegunigalsidaasi saanud ja 96% beetaagalsidaasi saanud uuritavatest kogesid ≥ 1 TEAE.</p> <p>Üldine TEAE määr (sündmused/100 eksponeerituse aastaga) oli alfapegunigalsidaasi grupis madalam kui beetaagalsidaasi grupis (572 vs 817 juhtu/100 eksponeerituse aasta kohta). TEAE määr oli statistiliselt oluliselt madalam alfapegunigalsidaasi grupis võrreldes beetaagalsidaasi grupiga ($p < 0.0001$).</p> <p>Raviga seotud TEAE määr oli 3,6 korda madalam alfapegunifalsidaasiga võrreldes beetaagalsidaasiga (43 vs 153).</p> <p>Alfapegunifalsidaasi grupis oli infusiooniga seotud reaktsioonide määr 0,5 juhtu/100</p> |

| | |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>infusiooni kohta, sh 11 uuritavat ehk 21% kogesid seda. Raporteeriti 1 tõsine AE (hüpersensitiivsusreaktsioon).</p> <p>Beetaagalsidaasi grupis oli infusiooniga seotud reaktsioonide määr 3,9 juhtu/100 infusiooni kohta.</p> <p>Kahe grupi vahe oli statistiliselt oluline ($p < 0.0001$).</p> <p>Ravimvastased antikehad (ADA):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) alfapegunifalsidaasi saavate meessoost uuritavate seas 18/29-st (62%) olid algselt ADA-positiivsed ja 10/25-st (40%) uuringu lõpus. Naissoost uuritavate seas algselt ADA-positiivseid polnud, uuringu lõpuks oli 1/22-st (5%). 2) Beetaagalsidaasi saavate meessoost uuritavate seas 8/18-st (44%) olid algselt ADA-positiivsed ja 6/16-st (38%) uuringu lõpuks. <p>Tulemuste põhjal on hetkel järeldusi ennatlik teha.</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühma lõikes ning nende lühiiseloost, nt vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p> | <p>BRIDGE uuring on 3.faaasi avatud ühe uuringurühmaga uuring, hindamaks 12 kuu jooksul alfapegunigalsidaasi (1mg/kg iga 2 nädala tagant) ohutust ja efektiivsust neil täiskasvanud Fabry tõvega patsientidel, kes eelnevalt said alfaagalsidaasravi (0,2mg/kg iga 2 nädala tagant) ≥ 2 aastat, sealhulgas pidid uuritavad olema olnud</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>stabiilsel doosil (>80% ettenähtud doosist (0,2mg/kg)) \geq 6 kuud. eGFR (CKD-EPI) pidi olema \geq 40 mL/min/1.73m².</p> <p>Peamised välistuskriteeriumid:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) I tüüpi hüpersensitiivsusreaktsioon alfaagalsidaasile 2) dialüüs või neerusiirik 3) äge neerukahjustus 12 kuu jooksul enne skriiningut 4) UPCR >0,5g/g, mida ei ravita AKEi või ARB-iga 5) AKEi või ARB doosi muutus viimase 4 nädala jooksul enne skriiningut <p>Uuringusse kaasati 22 uuritavat vanuses 18-60 aastat ning neist 20 (13 meest, 7 naist) jõudsid uuringu lõppu.</p> |
| Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus | <p>Alfapegunigalsidaas infusioon 1mg/kg iga 2 nädala tagant.</p> <p>Infusiooni kestus 3h ning kui taluvus oli hea, siis lühendati infusiooniaega astmeliselt 1,5h-ni.</p> |
| Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i> | Kontrollgrupp puudus. |
| Uuringu pikkus | 12 kuud |
| Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | Alfapegunigalsidaasi ohutus (TEAE-d, kliinilis-laboratoorsed hinnangud, füüsiline läbivaatus, EKG, süstekoha reaktsioonid, IRR-d ehk TEAE-d, mis ilmnevad esimese 2h jooksul infusioonist). |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | 21 patsienti (96%) raporteerisid kokku 127 TEAE-d, millest 114 ehk 90% loeti ravimiga |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>mitteseotuks või ebatõenäoliselt seotuks. 97% TEAE-dest hinnati kergeks või mõõduka raskusega TEAE-ks. Surmlõppega juhtumeid ei olnud. 4-1 patsiendil esines tõsine TEAE (2 hüpersensitiivsusreaktsiooni ja 2 infektsiooni). Sagedasemad TEAE-d olid nasofarüingit, peavalu, düspnoe.</p> <p>Enamik kliinilis-laboratoorseid hinnaguid, füüsilise läbivaatuse leide, EKG leide, süstekoha muutuseid jäid kõrvalekalleteta.</p> |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | Alfapegunigalsidaasi efektiivsus (lüso-Gb3 tase plasmas, Gb3 tase plasmas, eGFRi muutus ja eGFRi kalde muutus, vasaku vatsakese mass). |
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused | <p>Plasma lüso-Gb3 ja Gb3 tase langes, ent muutuste statistilise olulisuse hinnangut ei olnud uuringus välja toodud.</p> <p>Täheldati eGFRi languse vähenemist, ent statistiliselt olulist muutust ei ilmnenud, ka patsiendihulk oli väga väike. Sama võib öelda ka vasaku vatsakese massi muutuse kohta.</p> |

Kolmas taotluses välja toodud kliiniline uuring oli I/II faasi uuring väga väikese valimiga ning arvestades III faasi uuringu olemasolu ei hakka selle tulemusi siin eraldi välja tooma.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Fabry tõve näol on tegu harvikaigusega, mis tingib uuringutes väikesed valimid. Ülaltoodud uuringute BALANCE ja BRIDGE alusel võib öelda, et praegustel andmetel tundub, et alfapegunigalsidaasi efektiivsus ei jää alla alfaagalsidaasile või beetaagalsidaasile, samas senised uuringutulemused näitavad, et infusiooniga seotud kõrvaltoimete ning immunogeensuse risk on väiksem. Käesolevalt on aga uuringute

maht ja patsientide hulk väga väike, et teha täpsemaid järeldusi. Puuduvad ka pikaajalised efektiivsuse uuringud.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Olemas kliiniliste uuringute andmed ülal.

6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Ülaltoodud kliiniline uuring BALANCE võrdles alfapegunigalsidaasi efektiivsust ja ohutust beetaagalsidaasiga ning uuring BRIDGE tõi välja efektiivsuse ja ohutuse mõõdikud alfapegunigalsidaasi saanud patsientidel, kes eelnevalt olid saanud alfaagalsidaasi. Käesolevalt on alfaagalsidaas ja beetaagalsidaas Fabry tõve patsientidele kättesaadavad. Tõendus põhisis alfapegunigalsidaasi kohta on hetkel tagasihoidlik, kuna hinnang baseerub kahel 3. faasi uuringul, mille kestus ei ületa 24 kuud. Vaja oleksid pikaajalisemad uuringud.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhendid ja konsensusdokumendid peavad esimese valiku ravimiteks alfaagalsidaasi, beetaagalsidaasi ja migalastaati.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotleja on välja toonud:

Alfapegunigalsidaasi ravi peab juhtima Fabry tõvega patsientide ravis kogunud arst. Ravi toimub analoogselt praegu kasutatavate alternatiivsete alfaagalsidaasi ja beetaagalsidaasi ambulatoorses päevaravis. Eelravi antihistamiinide ja/või kortikosteroididega võib olla soovitatav patsientidele, kellel on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone alfapegunigalsidaasi või mõne muu ensüümasendusravi suhtes. Alfapegunigalsidaas manustatakse ainult intravenoosse infusioonina, filtreerituna läbi väikese valgusiduvusega 0,2 µm filtri. Soovitatav infusiooni kestus ravi algul vähemalt 3 tundi ning säilitusravi ajal vähemalt 1,5 tundi. Patsienti tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes kahe tunni jooksul pärast infusiooni. Alfapegunigalsidaasi soovitatav annus on 1 mg kehakaalu kg kohta, mida manustatakse üks kord iga kahe nädala järel.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Regionaalhaiglad (nefroloogia või sisehaiguste osakonnad Tallinnas ja Tartus) ja keskhaiglad (nefroloogia või sisehaiguste osakonnad Tallinnas ja Pärnus).

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Päevaravi.

9.3. Raviarve eriala

Nefroloogia, sisehaigused.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Intravenoosne infusioon on päevaravi tavapraktika. Jälgmisskeem peaks olema sarnane varasemalt kättesaadavale ensüümravile.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Taotleja hinnagul raviteenuse osutamine ei eelda täiendava väljaõppe vajadust.

Ravimi manustamine ja oodatavad kõrvaltoimed on sarnased varem kasutusel olevatele ravimitele.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Taotleja hinnagul on eelnevalt toodud teenuseosutajate juures olemas valmisolek uue ravimi manustamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotleja on välja toonud, et Fabry tõve korral on ensüümasendusravi seni kättesaadavate preparaatidega teostatud al. 2009. aastast ning andmed patsientide arvu kohta on kättesaadavad alates 2020. aastast (2020 – 5 patsienti 2021 – 5 patsienti 2022 – 5 patsienti). Teenust 335R diagnoosikoodile E75.2 on osutatud Tartu Ülikooli Kliinikumis, Lääne-Tallinna Keskhaiglas ning Pärnu Haiglas.

Probleemide puudumisel saavad patsiendid ravi püsivalt, sest haigusest pole võimalik terveneda.

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

Taotleja prognoos on järgnev:

| 9.2.1 Aasta | 9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid | 9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest | 9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1. aasta | 5 | 26 | 130 |
| 2. aasta | 6 | 26 | 156 |
| 3. aasta | 6 | 26 | 156 |
| 4. aasta | 6 | 26 | 156 |

Prognoosi aluseks on võetud käesoleval hetkel Fabry diagnoosiga ensüümasendusravil olevate patsientide arv. Taotleja eeldab patsientide arvu kasvu ühe võrra lähiaastatel.

Kommentaari: Eeldatavasti on reaalne patsientide ja ravijuhtude arv väiksem, sest kõigil patsientidel ei pea vahetama seni toimivat ravi (st puuduvad segavad kõrvaltoimed, ravi on efektiivne, pole teadaolevalt ravimvastaseid antikehi).

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotleja on hinnanud kõik ülaltoodud punktid mitte asjakohaseks antud kontekstis.

Kommentaari: 12.1 – tegu päevaravil saadava teenusega.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotleja on hinnanud, et omaosaluse valmidus puudub.

Teenus on suunatud elukvaliteedi parandamisele, elundikahjustuste progresseerumise vältimisele, eluea pikendamisele, sümptomite vähendamisele.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Ei ole tõenäoline.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ravist on oodata kasu siis, kui seda alustatakse õigeaegselt ning jätkatakse regulaarselt.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotleja poolt ei ole esitatud.

17. Kokkuvõte

Antud taotlus hindab taotleja soovi lisada toimeaine alfapegunigalsidaasi 1 mg raviteenuse 335R Fabry tõve ensüümasendusravi toimeainetega beetaagalsidaas 1 mg või alfaagalsidaas 0,2 mg nimekirja uue ravimikomponendina.

Alfapegunigalsidaasi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks on taotluses hinnatud ühte randomiseeritud platseebokontrollitud 3.faaasi uuringut, millele baseerudes võib öelda, et tõenäoliselt ei ole alfapegunigalsidaas efektiivsusest halvem kui varasemalt kättesaadavad alfaagalsidaas ja beetaagalsidaas ning alfapegunigalsidaasi kõrvaltoimete spekter tundub olema parem ning immunogeensus väiksem kui alfaagalsidaasil ja beetaagalsidaasil. Sarnaseid tulemusi toetab ka taotluses toodud

ühegrupiline 3. faasi uuring. Küll aga on täpsemate järeltõlgete tegemiseks vajalikud suuremad ning pikaajalisemad uuringud.

Fabry tõve näol on tegu harvikaigusega ning selle haigusepuhused kättesaadavad juhised/konsensusdokumendid aastatest 2013-2021 sisaldavad esimese rea soovitusena alfaagalsidaasi, beetaagalsidaasi ja migalastaati.

18. Kasutatud kirjandus

Ülal viidatud uuringud:

Wallace EL, Goker-Alpan O, Wilcox WR, et al. J Med Genet Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/jmg-2023- 109445

Linhart, A. et al., Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. Orphanet J Rare Dis 18, 332 (2023).

Juhised ja konsensusdokumendid:

Wanner, C., et al., Therapeutic goals in Fabry disease: Recommendations of a European expert panel, based on current clinical evidence with enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab, 2019. 126(3): p. 210-211.

Hiwot, T., D. Hughes, U. Ramaswami. Guidelines for the treatment of Fabry Disease 2020 January Lk 22 / 22 2020 28 May 2020.

Laney, D.A., et al., Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns, 2013. 22(5): p. 555-64.