

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga või avalglükosidaas alfaga, 50 mg
Taotluse number	1646
Kuupäev	Veebruar 2025

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Swixx Biopharma OÜ esitas taotluse eesmärgiga muuta tervishoiuteenust 239R „Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga“ ning lisada ravimiteenusesse uus ravimikomponent – avalglükosidaas alfa.

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

Haigus võib avalduda erineva raskusastmega, alates kiiresti progresseeruvast imikuea vormist (IOPD) kuni hilise algusega ja aeglasema kuluga haigusvormini (LOPD):

- **Kiiresti progresseeruv imikuea vorm (IOPD):** ilma ravita saabub surm südame- ja/või hingamispuudulikkuse tõttu tavaliselt enne esimese eluaasta lõppu.
- **Hilise algusega ja aeglasema kuluga haigusvorm (LOPD):** skeletilihaste progresseeruv müopaatia võib kahjustada hingamisfunktsiooni ning viia tõsise puudeni ja/või abistava hingamisaparaadi kasutamise vajaduseni.

Pompe tõbi on harvikaigus, mille esinemissagedus on hinnanguliselt 1 : 40 000 – 1 : 146 000 elussünni kohta¹. Hilise algusega ja aeglasema kuluga haigusvormi (LOPD) levimus on 1 : 256 410 – 1 : 417 755 inimese kohta^{2,3}. Nende andmete põhjal võib Eestis LOPD esineda 3–5 inimesel. Tervisekassa andmetel on Eestis hetkel kaks diagnoositud patsienti.

Pompe tõve ravieesmärgid:

- Imikuea vormi (IOPD) korral on eesmärgiks pikendada eluiga, ennetada ventilaatoritoe vajadust, säilitada või parandada südame-veresoonkonna ja hingamisfunktsiooni, toetada liikumisvõimet ning tagada lapse normaalne areng ja kasv.
- Hilise algusega vormi (LOPD) korral on eesmärk vähendada või stabiliseerida lihaskoe kahjustusi, säilitada ja parandada hingamisfunktsiooni, ennetada luustiku kahjustusi ning parandada elukvaliteeti.

Pompe tõve raviks kasutatakse ensüümasendusravi. Esimene rekombinantne ensüümasendusravim, alglükosidaas alfa (Myozyme®), sai Euroopa Raviameti müügiloo 2006. aastal ning alates 2017. aastast on Myozyme'i ravi Eesti patsientidele kättesaadav teenuse 239R raames. Alglükosidaas alfa (Myozyme®)

¹ Parenti, G., Fecarotta, S., Alagia, M. et al. The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) clinical pathway recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II). Orphanet J Rare Dis 19, 408 (2024).

² Vanherpe P, Fieuws S, D'Hondt A, Bleyenheuft C, Demaerel P, De Bleecker J, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. Orphanet J Rare Dis. 2020;15: 83.

³ Löscher WN, Huemer M, Stulnig TM, Simschitz P, Iglseider S, Eggers C, et al. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. J Neurol. 2018;265: 159–164.

on osutunud tõhusaks haiguse progresseerumise aeglustamisel või stabiliseerimisel nii imikuea kui ka hilise algusega patsientidel. Ensüümasendusravi efektiivsust on hinnatud pikaajalistes, kõrgekvaliteedilistes kliinilistes uuringutes, mis hõlmavad suurt hulka patsiente. Tõendusmaterjali tase ensüümasendusravi mõju kohta on kõrge ning vastab Euroopa metaboolsete haiguste võrdlusvõrgustiku 2024. aasta revisioovistustele⁴.

239R teenus on kättesaadav järgmiste tingimuste korral:

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

Alglükosidaas alfa (Myozyme®) positiivne mõju võib aja jooksul väheneda ning patsiendid võivad siiski vajada pikaajalist abistava hingamisaparaadi kasutamist. Kaheksat uuringut hõlmanud metaanalüüs (n = 201; LOPD-ga patsiendid) näitas, et alglükosidaas alfa (Myozyme®) ravi alguses parandas hingamisfunktsiooni (FVC %⁵ tõus +1,4%), kuid see efekt ei püsinud ning FVC% langes aja jooksul, jõudes umbes 36. kuuks tagasi algväärtuse tasemele⁶. Sarnased tulemused ilmneshid ka 10-aastasest järeluuringus (n = 30; LOPD-ga patsiendid)⁷ ning Prantsuse Pompe tõve registripõhises uuringus (n = 158)⁸.

Alglükosidaas alfa (Myozyme®) ravivastust võivad mõjutada ravimivastased antikehad. Enamik hilise algusega Pompe tõve (LOPD) patsiente, kellel tekivad Myozyme'i ravi ajal ravimivastased antikehad, saavad siiski ravist jätkuvalt kasu. Negatiivset mõju on täheldatud peamiselt patsientidel, kellel esineb püsivalt kõrge ravimivastaste antikehade tiiter. Ravimivastaste antikehade mõju on märksa tugevam Pompe tõve imikuea vormi (IOPD) patsientidele – neil langeb oluliselt võime toota tuvastataval tasemel ensüümi, mis omakorda kahjustab mootorset funktsiooni, suurendab invasiivse ventilatsiooni vajadust ning võib lühendada eluiga.

1.2. Taotletav teenus

Swixx Biopharma OÜ taotleb uue ravimikomponendi, avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®), lisamist ravimiteenusesse sarnastel tingimustel nagu alglükosidaas alfa (Myozyme®):

„*Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga või avalglükosidaas alfaga, 50mg*“

- Ravi on kättesaadav patsientidele, kelle diagnoos on kinnitatud piirkondlikus haiglas.

⁴ Parenti, G., Fecarotta, S., Alagia, M. et al. The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) clinical pathway recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II). Orphanet J Rare Dis 19, 408 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03373-w>

⁵ FVC % prognoositud forsseeritud vitaalkapatsiteedi protsent, see on näitaja, mis mõõdab inimese sundväljundi väärtust võrreldes selle prognoositud väärtusega, mis põhineb vanusel, sool ja keha suurusel.

⁶ Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017;264: 621–630. doi:10.1007/s00415-016-8219-8

⁷ Harlaar L, Hogrel J-Y, Perniconi B, Kruijschaar ME, Rizopoulos D, Taouagh N, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. Neurology. 2019;93: e1756–e1767. doi:10.1212/WNL.0000000000008441

⁸ Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. J Inher Metab Dis. 2020;43: 1219–1231. doi:10.1002/jimd.12272

- **Eelnevalt ravimata hilise algusega Pompe tõvega patsiendid** saavad ravi, kui neljaliikmelise eksperdikomisjoni (neuroloog, füsioterapeut, pulmonoloog, geneetik) otsusel on neil saavutatud ravivastus vähemalt kuue kuu jooksul kestnud avalglükosidaas alfa raviga.
- **Pompe tõve imikuea vormi ning eelnevalt alglükosidaas alfaga ravitud patsientide korral** alustatakse ravi eksperdikomisjoni otsusel, kusjuures eelnev ensüümasendusravi ei ole nõutav.
- **Tervisekassa katab ravi kulud** ravivastuse püsimisel maksimaalselt **606 korra eest aastas**

Avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) töötati välja eesmärgiga parandada alglükosidaas alfa (Myozyme®) efektiivsust Pompe tõve ravis. Avalglükosidaas alfa on alglükosidaas alfa modifikatsioon, millel on suurem afiinsus rakupinna M6P-retseptorite suhtes, mis parandab glükogeeni lagundamist.

Taotluses on esitatud hilise algusega Pompe tõve (LOPD) patsientide III faasi uuring COMET ja selle jätku-uuringud ning imikuea vormi IOPD-ga patsientide II faasi uuring Mini-COMET.

III faasi uuring COMET

COMET oli randomiseeritud, topeltpime, mitmekeskuseline ja rahvusvaheline III faasi uuring, milles osales 100 ensümaatilisel kinnitatud LOPD-ga patsienti vanuses ≥ 3 aastat, kes polnud varem ravi saanud. Patsiendid randomiseeriti (suhtes 1:1) forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) lähteväärtuse, soo, vanuse ja riigi alusel kahte rühma:

- Avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) (n=51): 20 mg/kg IV infusioon kord kahe nädala jooksul.
- Alglükosidaas alfa (Myozyme®) (n=49): 20 mg/kg IV infusioon kord kahe nädala jooksul.

Esmase tulemusnäitaja eesmärk oli hinnata hingamislihaste funktsiooni esmasel analüüsiperioodil, mida mõõdeti kui prognoositud FVC% (forsseeritud vitaalkapatsiteet) väärtust püstiasendis 49. nädalal võrreldes lähteväärtusega. Uuringu esmase analüüsiperioodi (49 nädalat) lõpuks näitasid avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) ravi saanud patsiendid keskmiselt paremat tulemust võrreldes alglükosidaas alfa (Myozyme®) ravi saanud patsientidega (+2,89% avalglükosidaas alfa patsientidel vs +0,46% alglükosidaas alfaga). Kahe patsientide rühma vahel mõõdetud FVC% (väärtuste paranemine 49.nädalal vs. lähteväärtusega⁹) keskmine erinevus ($\Delta 2,43\%$) oli kliiniliselt oluline, kuid ei saavutanud statistilist olulisust ($p=0,0626$).

Avalglükosidaas alfa raviga kaasnes funktsionaalse vastupidavuse paranemine, mida mõõdeti 6-minuti kõnnitestiga (6MWT^{9,9}, teisene tulemusnäitaja). Avalglükosidaas alfa ravi saanud patsientide 6MWT keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega⁹ oli +32,21 m, samas kui alglükosidaas alfaga saanud patsientidel +2,19 m ($\Delta 30,01$ m; 95% CI: 1,33–58,69), mis oli statistiliselt oluline ($p=0,040$).

Avalglükosidaas alfa ohutusprofiil oli sarnane alglükosidaas alfaga. Ravimivastaste antikehade reaktsioonid olid mõlemas rühmas sarnased. Patsientide poolt raporteeritud tulemusnäitajad soosisid arvuliselt avalglükosidaas alfa ravi, kuid statistilist olulisust võrreldes alglükosidaas alfaga ei saavutatud.

Kokkuvõttes, uuringutulemused näitasid, et avalglükosidaas alfa efekt pole alglükosidaas alfast halvem.

COMET jätku-uuring

Jätku-uuringusse kaasati 95 patsienti, kellest:

- 51 patsienti jätkas ravi avalglükosidaas alfaga.

⁹ 6MWT 6 minuti kõndimistest test, mida kasutatakse, et hinnata inimese füüsilist võimekust ja kardiopulmonaalset funktsiooni. Test mõõdab, kui kaugele inimene suudab kõndida määratud ajavahemiku jooksul.

- 44 patsienti viidi alglükosidaas alfa-ravilt üle avalglükosidaas alfale.

Avalglükosidaas alfa ravi jätkanud patsientide FVC% väärtuste paranemine 97.nädalaks võrreldes lähteväärtusega⁹ oli keskmiselt +2,65% ja alglükosidaas alfalt avalglükosidaas alfale üle viidud patsientidel +0,36%.

Motoorse funktsiooni ja lihasjõu paranemine:

- avalglükosidaas alfa ravi jätkanud patsientidel paranes 6MWT tulemus 97. nädalaks 18,60 m võrra.
- alglükosidaas alfa avalglükosidaas alfaks vahetanud patsientidel paranes 6MWT tulemus 4,56 m võrra.

Jätku-uuringu tulemused näitasid avalglükosidaas alfa sarnast ohutusprofiili nii varem ravimata kui ka ravi vahetanud patsientidel. Kuna andmepunktide arv on piiratud ja tulemused varieeruvad, ei saa kindlalt väita, kas patsiendid, kes vahetasid alglükosidaas alfa avalglükosidaas alfa vastu, paranesid, halvenesid või säilitasid oma hingamisfunktsiooni, motoorse funktsiooni ja elukvaliteedi, ega mis oleks pikaajaline efekt.

II faasi uuring Mini-COMET (ACT14132)

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

- kohort (n=6): avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) 20 mg/kg üle nädala.
- kohort (n=5): avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) 40 mg/kg üle nädala¹⁰.
- kohort (n=11): Suboptimaalse ravivastusega patsiendid, kes randomiseeriti suhtega 1:1 kas alglükosidaas alfa jätkamisele või avalglükosidaas alfa alustamisele (40 mg/kg üle nädala).

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

Peamised tulemused teisestest näitajatest 25. nädalaks:

- GMFM-88¹¹ motoorse testi tulemused paranesid kõigis kohortides, kuid avalglükosidaas alfa 20 mg/kg kohordis oli paranemine kõige tagasihoidlikum.
- QMFT¹² motoorse funktsiooni test jäi avalglükosidaas alfa 20 mg/kg kohordis stabiilseks, samas kui teistes kohortides paranes aja jooksul.
- 6MWT (kõnnitest) tulemused: üle 6-aastastel patsientidel, kes said avalglükosidaas alfa 40 mg/kg, paranes testitulemus. Avalglükosidaas alfa 20 mg/kg saanud patsientidel ja alglükosidaas alfa ravi jätkanud patsientidel 6MWT tulemused esmase analüüsiperioodi jooksul ei paranenud.

Mini-COMET uuringus osalenud patsientide arv oli väike ning heterogeensuse tõttu ei võimalda esitatud andmed kindlusega võrrelda avalglükosidaas alfa ja alglükosidaas alfa efektiivsust.

¹⁰ EMA Euroopa Ravimiameti poolt kinnitatud avalglükosidaas alfa (Nexviadyme) annustamine on 20 mg/kg üle nädala imikueas alanud Pompe tõve (IOPD) patsientide puhul. Kui 20 mg/kg annuse manustamisel ei ilmne paranemist või kui ravivastus on ebapiisav, tuleks kaaluda annuse suurendamist 40 mg/kg-ni iga kahe nädala järel, eeldusel et puuduvad ohutusprobleemid.

¹¹ GMFM-88 ehk Gross Motor Function Measure 88 on motoorse funktsiooni hindamise test. Test koosneb 88 ülesandest, mis on jagatud viide kategooriasse: 1. Istumine ja liikumine, 2. Püsti tõusmine ja tasakaalu hoidmine, 3. Kõndimine, jooksmine ja ronimine, 4. Täpne liikumine (näiteks ronimine või tasakaalu hoidmine), 5. Üldine hindamine.

¹² QMFT ehk Qualitative Motor Function Test on motoorse funktsiooni hindamise test, mis hindab liikumisvõime kvaliteeti, näiteks liikumiste täpsust, tasakaalu, koordineerimist ja kehahoiakut.

1.3. Alternatiiv

Euroopa Ravimiamet on andnud Pompe tõve näidustusel müügiloo alglükosidaas alfale (Myozyme®), teise põlvkonna ensüümasendusravimitele: avalglükosidaas alfale (Nexviadyme®), tsipaglükosidaas alfale (Pombiliti®) ning substraadireduktsiooni preparaadile miglustaadile (Opfolda®). Eestis on neist hetkel kättesaadav ainult alglükosidaas alfa (Myozyme®).

Tabel 1. Euroopa Ravimiameti (EMA) müügilooa Pompe tõve ravimid

Ravimi nimetus	Toimeaine	Euroopa Ravimiamet (EMA) müügiloo andmise kuupäev	Eestis saadaval?
Myozyme®	Alglükosidaas alfa	28. märts 2006	Jah, teenuse 239R raames
Nexviadyme®	Avalglükosidaas alfa	24. juuni 2022	Selle taotluse eesmärk lisada loetellu
Pombiliti®	Tsipaglükosidaas alfa	20. märts 2023	Ei
Opfolda®	Miglustat	26. juuni 2023	Ei

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Teenuse 239R hind on ■ € ning see sisaldab ühe alglükosidaas alfa (Myozyme®) 50 mg viaali maksumust. Avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) manustamisviis ja tihedus on sama kui alglükosidaas alfa (Myozyme®), kuid viaali suurus on 100 mg. Nexviadyme® viaali maksumus on ■ € 100 mg viaali kohta ehk kaks korda teenust 239R.

Tabel 2. Võrreldavate ravimite manustamine, annustamisskeemid ja pakendite hinnad

Toimeaine	Ravimi nimetus	Manustamisviis	Annustamine	Pakendi hind Tervisekassale
avalglükosidaas alfa	Nexviadyme	intravenoosne infusioon	20 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna üks kord igal teisel nädalal	■ € 100mg viaali kohta
alglükosidaas alfa	Myozyme	intravenoosne infusioon	20 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna üks kord igal teisel nädalal	■ € 50mg viaali kohta

Taotleja pakub välja samad tingimused Nexviadyme® (avalglükosidaas alfa) preparaadile, mis kehtivad alglükosidaas alfa (Myozyme®) korral:

- Tervisekassa võtaks aastas hüvitamise üle maksimaalselt 303 100 mg Nexviadyme® viaali eest, ehk 606 239R teenuse kasutamise korra eest.
- Hilise algusega Pompe tõve (LOPD) patsientidele pakub taotleja esimesed 6 kuud avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) ravi taotleja kulul, et tõestada selle raviefektiivsust.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE¹³

Ühendkuningriigi NICE avaldas 2022. aastal soovitus kasutada avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) Pompe tõve raviks imikutel, lastel, noorukitel ja täiskasvanutel vastavalt müügiloale, kuid ainult juhul, kui taotleja pakub konfidentsiaalset allahindlust.

NICE pidas avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) alternatiivseks ensüümasendusraviks, mis toimib samal põhimõttel nagu alglükosidaas alfa (Myozyme®). Piiratud tõendusmaterjal viitab sellele, et avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) siseneb rakkudesse efektiivsemalt ja vähendab glükogeeni taset efektiivsemalt kui alglükosidaas alfa (Myozyme®), kuid kliiniline kasu on ebakindel.

Taotleja hilise algusega Pompe tõve (LOPD) simulatsioonimudel oli sobiv NICE otsuse tegemiseks, sisaldades kuut tervise seisundit ja modelleerides populatsiooni, kes tõenäoliselt saaks Ühendkuningriigis ravi. NICE komitee nõustus, et avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) võib parandada ellujäämist, kuid kliinilised andmed selle toetamiseks puuduvad, mistõttu eeldati võrdsust alglükosidaas alfaga (Myozyme®). LOPD korral oli kulutõhususe hinnang ebakindel, kuid selle tase jäi alla NICE poolt tavaliselt vastuvõetava piiri, mistõttu avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) on LOPD raviks soovitatud.

Imikuea vormi (IOPD) puhul kasutati nelja-seisundilist elulemuse mudelit, kuid piiratud andmete tõttu tuli tugineda eeldustele, mistõttu tulemused olid ebakindlad. Arvestades Pompe tõve suurt koormust lastele ja nende hooldajatele ning haiguse haruldust, aktsepteeris komitee need ebakindlused ning soovitas avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) ka IOPD raviks.

Avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) osutus tõenäoliselt kulutõhusaks nii LOPD kui ka IOPD puhul, kuigi ebakindlus jäi alles, kuid hinnanguliselt jäi see alla NHS-i ressursside kasutamise vastuvõetava piiri (£20,000 QALY kohta).

SMC¹⁴

Šotimaa SMC on hinnanud avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) kasutamist ning soovitab seda pikaajaliseks ensüümasendusraviks Pompe tõvega patsientidele tingimusel, et tootja pakub soodustust (patsiendi juurdepeäsuskeemi (PAS)), mis tagaks kulutõhususe.

PBAC¹⁵

Austraalia Ravimite Hüvitamise Nõukogu (PBAC) leidis 2022. aastal, et avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) on efektiivne nii imiku- kui ka hilise algusega Pompe tõve ravis võrreldes ravi puudumisega, kuid kasu ulatus võrreldes alglükosidaas alfaga (Myozyme®) on ebakindel. PBAC hinnangul võiks avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) efektiivsus olla sarnane alglükosidaas alfaga (Myozyme®).

¹³ NICE 2022. Technology appraisal guidance. TA821. Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease. Saadaval veebilehel <https://www.nice.org.uk/guidance/ta821>

¹⁴ SMC Advice 2023. Avalglucosidase alfa (Nexviadyme®). Saadaval veebilehel <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avalglucosidase-alfa-nexviadyme-abb-smc2546/>

¹⁵ PBAC 2022. Life Saving Drugs Program – Avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) outcome statement. Saadaval veebilehel https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/08/life-saving-drugs-program-avalglucosidase-alfa-nexviadyme-outcome-statement.docx?utm_source=chatgpt.com

CADTH¹⁶

Kanada CADTH hindas avalglükosidaas alfat (Nexviadyme®) hilise algusega Pompe tõve (LOPD) näidustusel ja soovitas selle hüvitamist avalike ravimiprogrammide kaudu teatud tingimustel. Ravim on mõeldud patsientidele:

- kellel on kinnitatud LOPD diagnoos;
- kes suudavad kõndida;
- pole varem alglükosidaas alfat (Myozyme®) saanud või ei talunud seda esimese raviaasta jooksul;
- Avalglükosidaas alfat (Nexviadyme®) saab kompenseerida ainult juhul, kui seda määrab kogenud spetsialist;
- Avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) hind on alglükosidaas alfast (Myozyme®) madalam.

CADTH soovitus põhineb kliinilisel uuringul COMET, mis näitas avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) samaväärsust alglükosidaas alfaga (Myozyme®) hingamis- ja kõndimisvõime osas, kuid ei leidnud tõendeid selle paremusest. Taotleja esitas CADTH-le kuluminimiseerimise analüüsi, avaliku hinnakirja alusel on avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) odavam kui alglükosidaas alfa (Myozyme®) ning selle kasutamine võib avalikele ravimiprogrammidele tuua kolme aasta jooksul 3 miljoni dollari suuruse kokkuhoiu.

CADTH arutas, et Pompe tõve raviks on vaja uusi ravimeid, mis pakuksid paremaid kliinilisi tulemusi ja elukvaliteedi (HRQoL) paranemist võrreldes praegu saadaval olevate ravivõimalustega. Komitee poolt hinnatud tõendid ja kliiniliste ekspertide sisend viitavad sellele, et avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) **ei paku täiendavaid kliinilisi eeliseid võrreldes alglükosidaas alfaga (Myozyme®).**

CADTH kommenteeris, et COMETi jätku-uuringu 97. nädalal saadud piiratud andmepunktide ja tulemuste varieeruvuse **tõttu ei ole selge, kas patsiendid, kes vahetasid alglükosidaas alfa (Myozyme®) avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) vastu, paranesid, halvenesid või säilitasid oma hingamisfunktsiooni, motoorse funktsiooni ja elukvaliteedi.** Samuti on ebakindel, milline on pikaajaline efektiivsus ravi vahetamisel. Lisaks arutati, et puuduvad tõendid selle kohta, et patsiendid, kes ei reageeri alglükosidaas alfale (Myozyme®) hästi või kellel on tekkinud ravivastuse platoo, saaksid kasu üleminekust avalglükosidaas alfale (Nexviadyme®).

CADTH leidis, et avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) võib osutada kulutõhususe seisukohast ebasoodsaks, kui turule tuleb alglükosidaas alfa (Myozyme®) biosarnane ravim.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Nexviadyme® (avalglükosidaas alfa) kulutõhususe hindamiseks Eesti oludes oli esitatud kuluneutraalsuse analüüs, mille kohaselt oletatakse, et avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) kasu on sarnane alglükosidaas alfa (Myozyme®) kasuga ning ravikulud on samuti sarnased.

Tabel 3. Aastane ravikulu Tervisekassale 75kg patsiendi korral

Ravimi nimetus	Pakendi suurus (viaale)	Tugevus	TK poolt soodustatud viaalide arv aastas	Pakendi hind Tervisekassale	Aastane kulu TK-le
Nexviadyme®	1	100 mg	303	■ €	■ €
Myozyme	1	50 mg	606	■ €	■ €

¹⁶ CADTH 2022. Reimbursement Reviews: avalglucosidase alfa. Saadaval veebilehel <https://www.cda-amc.ca/avalglucosidase-alfa>

Kuna avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) viaalid on suuremad (100 mg) võrreldes alglükosidaas alfa (Myozyme®) viaalidega (50 mg), on teatud väiksema kaaluga patsientide aastane kulu viaalide arvu ümardamise tõttu (osa viaalist läheb raisku) kõrgem Nexviadyme'i kasutuse puhul, kuid mitte rohkem kui 1000 € patsiendi kohta aastas. Rohkem kui 58kg kaaluvate patsientide korral kulude erinevust ei esine, kuna maksimaalne viaalide arv on piiratud (606 viaali alglükosidaas alfat ja 303 viaali avalglükosidaas alfat). Kaks Eestis ravi saavat patsienti kaaluvad üle 80kg.

Tuleb mainida, et alglükosidaas alfa (Myozyme®) on turul olnud mitu aastat ja on kaotanud turu eksklusiivsuse. Hetkel ei ole biosarnaseid ravimeid turul saadaval, kuid Myozyme'i hinda ei ole aastaid muudetud ega ülevaadatud. Teistes Euroopa riikides võib alglükosidaas alfa (Myozyme®) hind olla Eesti hinnast madalam.¹⁷

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

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

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Teenuse 239R korraldus jääb samaks ning patsiendi kulutused, näiteks, reisikulud haiglasse ravimi manustamiseks, jäävad samaks.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse 239R korraldus jääb samaks ning teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus on madal.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks
 Teenus 239R korraldus jääb samaks. Tervisekassa võtab koodiga 239R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle hilise algusega Pompe tõvega patsiendilt, kes neljaliikmelise (neuroloog, füsioterapeut, pulmonoloog, geneetik) eksperdikomisjoni otsusel on saavutanud ravivastuse eelneva vähemalt kuue kuu jooksul tehtud alglükosidaas alfa raviga. Pompe tõve infantiilse vormi korral alustatakse ravi nimetatud eksperdikomisjoni otsusel, kuid eelnev ensüümasendusravi ei ole nõutav. Tervisekassa võtab koodiga 239R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle Pompe tõve korral ravivastuse püsimisel maksimaalselt 606 korra eest aastas.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	239R Pompe tõve ensüümasendusravi	Taotletakse avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) lisamist teenusesse samadel tingimustel mis kehtivad

¹⁷ Euripid.com andmebaas. Hinnad võivad olla näidatust soodsamad, tulenevalt erinevate mitte teada olevate allahindlusmehhanismide rakendamisest

	alglükosidaas alfaga või avalglükosidaas alfaga, 50mg	alglükosidaas alfa (Myozyme®) puhul
Ettepaneku esitaja	Swixx Biopharma OÜ	
Teenuse alternatiivid	Praegune teenus 239R	
Kulutõhusus	Kuluneutraalsus patsiendi korral, kes kaalub enam kui 58kg. Kui turule tuleb alglükosidaas alfa biosarnane ravim ei ole avalglükosidaas alfa enam kulutõhus.	Kuna avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) viaalid on suuremad (100mg) võrreldes alglükosidaas alfa (Myozyme®) viaalidega (50mg) siis teatud väiksema kaaluga patsientide aastane kulu viaalide arvu ümardamise tõttu on kõrgem avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) kasutuse puhul, kuid mitte rohkem kui ■ € patsiendi kohta aastas.
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Patsientide arv Eestis	2-3
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	1212 - 1818
Teenuse piirhind	■ € 50mg kohta	Avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) puhul tuleb kaks teenust korraga kasutada kuna viaali suurus on 100mg
Kohaldamise tingimused	<ul style="list-style-type: none"> Ravi on kättesaadav patsientidele, kelle diagnoos on kinnitatud piirkondlikus haiglas. Eelnevalt ravimata hilise algusega Pompe tõvega patsiendid saavad ravi, kui neljaliikmelise eksperdikomisjoni (neuroloog, füsioterapeut, pulmonoloog, geneetik) otsusel on neil saavutatud ravivastus vähemalt kuue kuu jooksul kestnud avalglükosidaas alfa raviga. Pompe tõve imikuea vormi ning eelnevalt alglükosidaas alfaga ravitud patsientide korral alustatakse ravi eksperdikomisjoni otsusel, kusjuures eelnev ensüümasendusravi ei ole nõutav. Tervisekassa katab ravi kulud ravivastuse püsimisel maksimaalselt 606 korra eest aastas. 	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Üle 58kg kaaluva patsiendi korral lisakulu puudub	Kuna avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) viaalid on suuremad (100 mg) võrreldes alglükosidaas alfa (Myozyme®) viaalidega (50 mg), on teatud väiksema kaaluga patsientide aastane kulu viaalide arvu ümardamise tõttu kõrgem avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) kasutuse puhul (maksimaalselt ■ €). Hetkel saab Eestis ravi kaks üle 80kg kaaluvat patsienti, kelle puhul lisakulu puudub.

<p>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</p>	<p>Swixx Biopharma OÜ esitas taotluse muuta tervishoiuteenust 239R, mis käsitleb Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga, eesmärgiga lisada ravimiteenusesse uus ravimikomponent – avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®). Kliiniliste uuringute põhjal on avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) vähemalt sama efektiivne kui alglükosidaas alfa (Myozyme®).</p> <p>Kulutõhususe hindamiseks Eesti oludes oli esitatud kuluneutraalsuse analüüs, mille kohaselt oletatakse, et avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) kasu on sarnane alglükosidaas alfa (Myozyme®) kasuga ning ravikulud on samuti sarnased, tänu samale mg kohta hinnale, manustamistihedusele ja viisile.</p> <p>Eelnevalt on tähelepanu pööratud sellele, et avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) viaalid on suuremad (100 mg) võrreldes alglükosidaas alfa (Myozyme®) viaalidega (50 mg) ning teatud väiksema kaaluga patsientide aastane kulu viaalide arvu ümardamise tõttu kõrgem avalglükosidaas alfa (Nexviadyme®) kasutuse puhul. Samuti tuleb mainida, et alglükosidaas alfa (Myozyme®) on olnud turul mitu aastat ja on kaotanud turu eksklusiivsuse. Kui turule tuleb alglükosidaas alfa biosarnane ravim ei ole avalglükosidaas alfa enam kulutõhus.</p>
---	--