

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Fabry tõve ensüümasendusravi toimeainetega agalsidase beeta 1 mg või agalsidase alfa 0,2 mg
<b>Taotluse number</b>	1639
<b>Kuupäev</b>	Märts 2024

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

UAB Norameda Eesti filiaal taotleb toimeaine alfapegunigalsidaasi 1 mg lisamist raviteenuse 335R Fabry tõve (FT) ensüümasendusravi toimeainetega agalsidase beeta 1 mg või agalsidase alfa 0,2 mg nimekirja uue ravimikomponendina (RHK-10 diagnoos E75.2). Täna ei ole ravimiregistri andmetel alfapegunigalsidaasil Eestis kehtivat müügiluba.

Fabry tõbi on harvaesinev X-liiteliselt retsessiivselt päranduv lüsosomaalne haigus, mis on põhjustatud GLA geeni mutatsioonist. Selle tulemusena ei toodeta üldse või piisavalt ensüümi  $\alpha$ -galaktosidaas A ( $\alpha$ -Gal A), mille substraadid hakkavad kogunema erinevates elundites ja kudedes ning aastate jooksul põhjustab selline kuhjumine organkahjustusi (närvisüsteem, neerud, süda jt organid). Fabry haigust iseloomustavad kroonilised valud, nahakahjustused, südamepuudulikkus ja neerukahjustus.<sup>1</sup> Leitakse, et haigus on oluliselt aladiagnoositud, kuna haiguse avaldumise fenotüüp võib olla väga erinev ning võivad esineda mittespetsiifilised sümptomid. FT ravi eesmärgiks on vältida elundikahjustuste progresseerumist, pikendada eluiga, vähendada sümptomeid ja parandada patsiendi elukvaliteeti.

#### 1.2. Taotletav teenus

Elfabrio (alfapegunigalsidaas) on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks kinnitatud Fabry tõve diagnoosiga ( $\alpha$ -galaktosidaasi puudulikkus) täiskasvanud patsientidele. Alfapegunigalsidaas täiendab või asendab ensüümi  $\alpha$ -galaktosidaas A, vähendades seega ensüümi substraatide akumulierumist.<sup>2</sup> Ravi toimuks analoogselt praegu kasutatavate alternatiivsete alfaagalsidaasi ja beetaagalsidaasiga ambulatoorses päevaravis. Alfapegunigalsidaasi soovitatav annus on 1 mg kehakaalu kg kohta, mida manustatakse intravenoosselt üks kord iga kahe nädala järel. Soovitatav infusiooni kestus on ravi algul vähemalt 3 tundi ning säilitusravi ajal vähemalt 1,5 tundi ning patsienti tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes kahe tunni jooksul pärast infusiooni. Eelravi antihistamiinide ja/või kortikosteroididega võib olla soovitatav patsientidele, kellel on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone alfapegunigalsidaasi või mõne muu ensüümasendusravi suhtes.

Taotletava ravimi peamised kliinilised tõendid pärinevad rahvusvahelisest randomiseeritud topeltpimedast 3. faasi kliinilisest uuringust BALANCE (uuringu pikkus 24 kuud). Uuringu eesmärk oli hinnata toimeaine alfapegunigalsidaas efektiivsust ja ohutust võrreldes toimeainega beetaagalsidaas Fabry diagnoosiga ja halvenenud neerufunktsiooniga täiskasvanud patsientidel, keda oli varem ravitud beetaagalsidaasiga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli eGFR-i aastane muutusmäär, mis mõõdab neerufunktsiooni halvenemist aja jooksul. Uuringust selgus, et

alfapegunigalsidaasi efektiivsus ei olnud halvem kui beetaagalsidaasil, mis põhineb eGFR kiiruse langusel kahe aasta jooksul. Kahe aasta pärast näitasid sekundaarsed tulemusnäitajad (vasaku vatsakese massiindeks, premedikatsiooni kasutamine, lühiajalised valuanalüüsi skoorid ja Lyso-Gb3 tasemed) stabiilsust ja/või olid rühmade vahel sarnased. Ka meditsiinilise eksperdi hinnangul on tõenduspõhisus alfapegunigalsidaasi kohta hetkel tagasihoidlik, kuna hinnang baseerub kahel 3. faasi uuringul, mille kestus ei ületa 24 kuud.

**HSE Guidelines for the Treatment of Fabry Disease ravijuhis<sup>3</sup>** soovib ensüümasendusravi (ERT) täiskasvanutele ( $\geq 16$  aastat), kellel on kinnitatud FT diagnoos ja kes vastavad ravi alustamise kriteeriumidele:

1. Agalsidaas alfa: 0,2 mg/kg\* 100 ml 0,9% NaCl-s 40 minuti jooksul igal teisel nädalal.
2. Agalsidaas beeta: 0,3-1,0 mg/kg\* 500 ml 0,9% NaCl-s 4 tunni jooksul (vähendades 90-ni minutit, nagu lubatud) igal teisel nädalal.
3. Suukaudse ravina soovitatakse migalstaati.

### 1.3. Alternatiiv

Käesolevalt on Eestis Fabry tõbi spetsiifilises ravis kompenseeritud läbi ravimiteenuse 335R (piirhind 108,81 eurot) kaks ensüümasendusravi (ERT) varianti – ravi alfaagalsidaasi (0,2 mg) või beetaagalsidaasiga (1 mg).

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Elfabrio infusioonilahuse kontsentradi 2mg/ml 10 ml N1 taotleja poolt pakutav konfidentsiaalne hind on ■■■.

Viimase nelja aasta jooksul on FT diagnoosiga püsivalt ravil olnud 5 patsienti, 2023. a lisandus üks patsient. 2023. a tasus Tervisekassa nende patsientide ravi eest 937 077,28 eurot.

Tervisekassa võrdles alfapegunigalsidaasi aastast kulu ühe patsiendi kohta alternatiivravimite beetaagalsidaasi ja alfaagalsidaasiga. Võttes arvesse taotleja poolt pakutud Elfabrio konfidentsiaalset hinda, tuleks Tervisekassa arvutuste kohaselt ühe patsiendi aastane kulu kokku ligikaudu ■■■. TK arvestas patsiendi keskmiseks kaaluks 70 kg ning teenuse osutamise kordade arvuks ühe patsiendi kohta aastas 26. Alternatiivravimite puhul on arvestatud ravimiteenuse 335R hinda (piirhind 108,81 eurot), mille tulemusel saadi aastane kulu ühe patsiendi kohta mõlemal puhul 198 034,20 eurot. TK kulude võrdlus näitab, et Elfabrio aastane kulu on ligikaudu ■■■ alternatiivravimite teenuse aastasest kulust. TK hindab taotletavat ravimit kuluneutraalseks.

Ravim	Annustamine	Manustamiskordade arv aastas	Aastane kulu Tervisekassale, üks patsient
Elfabrio (alfapegunigalsidaas)	1 mg/kg 2 nädala tagant	26	■■■ €
335R: Fabrazyme (beetaagalsidaas)	1 mg/kg 2 nädala tagant	26	198 034,20 €
335R: Replagal (alfaagalsidaas)	0,2 mg/kg 2 nädala tagant	26	198 034,20 €

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Inglismaa (NICE)<sup>4</sup>** soovib alfapegunigalsidaasi kasutamist Fabry tõve diagnoosiga täiskasvanutel. Kliiniliste uuringute andmed näitavad, et alfapegunigalsidaas on Fabry tõve raviks sama efektiivne kui beetaagalsidaas. Kuigi otsesed kliinilised tõendid alfapegunigalsidaasi ja

alfaagalsidaasi või migalastaadi võrdlemiseks puuduvad, leiavad NICE kliinilised eksperdid, et tõenäoliselt toimib alfapegunigalsidaas võrdväärset nende kahe ravimiga. Komitee jõudis järeldusele, et alfapegunigalsidaas on võrreldes alternatiivravimite alfa- ja beetaagalsidaasi ja migalastaadiga, kulusid säästev.

**Rootsi (TLV)**<sup>5</sup> soovib alfapegunigalsidaasi kasutamist pikaajaliseks ensüümasendusraviks Fabry tõve diagnoosiga täiskavanutel. TLV hinnangul on kliinilistes uuringutes kasutatud võrdlusravim beetaagalsidaas asjakohane, kuna nii alfapegunigalsidaasi kui beetaagalsidaasi manustatakse intravenoosselt ning kliinilised uuringud on näidanud mõlema ravimi samaväärset efektiivsust.

**Šotimaa (SMC)**<sup>6</sup> ei soovita alfapegunigalsidaasi kasutamist pikaajaliseks ensüümasendusraviks Fabry tõve diagnoosiga täiskavanutel. Kaheaastases topeltpimedas, randomiseeritud, III faasi uuringus näis alfapegunigalsidaasi hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) aastapõhine muutus sarnane alternatiivse ensüümasendusraviga. SMC hinnagul ei esitanud taotleja piisavalt põhjalikku kliinilist ja majanduslikku analüüsi, et saada SMC heakskiitu.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Tegemist on uue ravimikomponendi lisamisega olemasolevasse ravimiteenusesse (335R), mille puhul kulutõhususe hindamine ei ole vajalik.

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on esitanud patsientide prognoosi 4 aasta lõikes, mida on näha allolevas tabelis. Kuna taotletava ravimi annustamise skeem põhineb patsiendi kaalul (1 mg/kg kohta), on taotluses arvestatud keskmise patsiendi kehakaaluks 70kg. Taotleja eeldab, et ravi saavate Fabry patsientide arvu uue ravimikomponendi lisamine ei mõjuta ja seega on mõju eelarvele neutraalne.

Aasta	Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	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

### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Täiendavad kulud patsiendile puuduvad.

### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Alfapegunigalsidaasi ravi peab juhtima Fabry tõvega patsientide ravis kogenud arst.

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Fabry tõve ensüümasendusravi toimeainetega agalsidase beeta 1 mg või agalsidase alfa 0,2 mg	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	UAB Norameda Eesti filiaal	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Jah	Agalsidaas alfa (0,2 mg) või agalsidaas beeta (1 mg)
<b>Kulutõhusus</b>	Kuluneutraalne	
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	Patsientide arv Eestis: 6 (2023. aasta seisuga) Aastas teenuse osutamise kordade arv kokku: 156	
<b>Teenuse piirhind</b>	Hind haigla apteegile koos käibemaksuga ■■■	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ei	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Lisakulu ei kaasne	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	UAB Norameda Eesti filiaal on esitanud taotluse toimeaine alfapegunigalsidaasi 1 mg lisamist raviteenuse 335R Fabry tõve ensüümasendusravi toimeainetega agalsidase beeta 1 mg või agalsidase alfa 0,2 mg nimekirja uue ravimikomponendina. Taotluse aluseks on III faasi BALANCE uuring, kus alfapegunigalsidaasi hinnangulise eGFR aastapõhine muutus oli sarnane beetaagalsidaasiga. Alfapegunigalsidaasi taluvus ja immunogeensus oli soodne. Katmata ravivajadus on tagasihoidlik ning taotletav ravim ei ole tõestanud kliinilisi eeliseid alternatiivravimitega võrreldes.	

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegunigalsidase-alfa-elfabrio-full-smc2591/>

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information_et.pdf)

<sup>3</sup> <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/protocols/hse-guidelines-for-the-treatment-of-fabry-disease.pdf>

<sup>4</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta915>

<sup>5</sup> <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2023-11-20-elfabrio-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html?query=elfabrio>

<sup>6</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegunigalsidase-alfa-elfabrio-full-smc2591/>