

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi eculizumabiga atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord
Taotluse number	1232
Kuupäev	18.05.2017

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses toodud teenuse osutamise näidustus on hästi põhjendatud ja asjakohane ka Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Näidustuse aluseks oleva haiguse iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane, toodud on kogu vajalik informatsioon.

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

1. **Legendre et al. „Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome“** *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoal208981

- asjakohane uuring, harvikaiguse puhul on prospektiivne kohortuuring põhjendatud
- esitatud tulemusnäitajad, olulisuse tõenäosuse näitaja on selgelt ja korrektselt esitatud
 - uuringu tulemus võimaldab teha järeldusi ravimi kasutamisel saadavast ravitulemusest, ei võrdle teiste võimalike ravimitega, ei käsitle võimalikke kõrvaltoimeid

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Prospektiivne mitterandomiseeritud kohortuuring, kokku 37 patsienti atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga, kes said ravi eculizumabiga 26 nädalat. Esimeses uuringuetapis osales 17 patsienti (16 täiskasvanut, 1 laps; vanus 17–68 eluaastat, naised 71%), kellel esines trombotsütopeeniat ning neerukahjustus; teises uuringuetapis 20 patsienti (15 täiskasvanut, 1 laps, vanus 13-63, naised 60%), kellel oli neerukahjustus ning trombotsütopeeniat ei paranenud plasmavahetuse foonil rohkem kui 25%. Neerukahjustuseks loeti eGFR alla 60 mL/min/1,73m ²
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Eculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals), monoklonaalne antikeha, mis seostub C5-komplementvalguga ning pärsib proinflammatoorse C5a ja C5b-9 moodustumiseks. Ravim on heakskiidetud

	paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravis ning uuringute alusel tulemuslik ka aHUS ravis.
Võrdlusravi	Uuringus ei ole käsitletud ravi/teenust võrdlusena, kuid haiguse ohjamiseks on kasutatud terapeutilist plasmavahetust
Uuringu pikkus	Mõlemad uuringuetapid kestsid 64 nädalat, nendest 26 olid ravinädalad
Esmane tulemusnäitaja	Esimene uuringuetapp: komplement-põhjustatud trombotsütopeenia või trombootiline mikroangiopaatia stabiliseerumine vähemalt 12 nädala jooksul. Stabiliseerumine tähendas, et trombotsütopeenia ei süvene üle 26%, puudub terapeutilise plasmavahetuse või dialüüsi alustamise vajadus) Teine uuringuetapp: trombotsüütide normaliseerumine, laktaasi dehüdrogenaasi säilumine neli nädalat kahe järjestikuse mõõtmise vältel .
Esmase tulemusnäitaja tulemus	Esimeses uuringuetapis trombotsütopeenia stabiliseerumine 14/17 patsiendil, trombootiline mikroangiopaatia 15/17; teises uuringuetapis trombotsütopeenia stabiliseerumine 16/20 patsiendil, laktaadi dehüdrogenaasi säilumine 19/20 patsiendil
Teised tulemusnäitajad	Neerufunktsioon (kreatiniin, eGFR, proteiinuuria)
Teiste tulemusnäitajate tulemused	Ecilizumabi alustamise järel (terapeutilise plasmavahetuse lõpetamisel) eGFR paranes esialgsest väärtusest 26. nädalaks (esimeses uuringuetapis 32 mL/min/1,73m ² , P=0.001; teises uuringuetapis 6 mL/min/1,73 m ² P<0.001), paranenud neerufunktsioon säilus 60. uuringunädalal.

2. **Licht et al „Efficacy and safety of ecilizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from -year extensions of phase 2 studies“**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424817/>

- harvikaiguse puhul on prospektiivne kohortuuring põhjendatud
- tulemusnäitajate esitamine on usaldusväärne, vähese kohordi puhul tuleb arvestades usaldusintervalli ja olulisuse tõenäosuse näitaja suurt variaabelsust, trombotsütopeenia korrigeerimise tulemuslikkus (P<0.001) on ravimi kasutamisel esile toodud
- on esitatud kokkuvõttev, konkreetne ja vormiliselt usaldusväärne tabel esinenud kõrvaltoimetest: kommentaaridena on lisatud, et kumulatiivse toksilisuse juhtumeid ei olnud, meningokokkinfektsioone ei esinenud; ka ravimi katkestanud patsientidel ei kirjeldatud 8-nädalasel jälgimisperiodil ravimiga seonduvaid tüsistusi

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Prospektiivne kohortuuring, hindamaks 26 nädala jooksul eculizumabi toimet progresseeruva trombootilise mikroangiopaatia ravis ning ühe aasta jooksul atüüpilise hemolüütilise sündroomi ning kroonilise neeruhaiguse ravis. Analüüsiti tulemusi kahe aasta möödudes (keskmine eculizumabi ravi pikkus vastavalt 100 ja 114 nädalat). Uuringu osales 37 patsienti (esimeses uuringuetapis vanus 17-68 eluaastat, teises uuringuetapis 13-63 eluaastat)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Eculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals), monoklonaalne antikeha, mis seostub C5-komplementvalguga ning pärsib proinflammatoorse C5a ja C5b-9 moodustumise.
Võrdlusravi	Uuringus ei ole käsitletud võrdlusravi/teenust.
Uuringu pikkus	Esimene uuringuetapp 26 nädalat (trombootiline mikroangiopaatia), teine uuringuetapp üks aasta (atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom)
Esmase tulemusnäitaja	Esimene uuringuetapp: trombotsüütide arvu suurenemine, (stabiliseerumiseks loeti kaks kinnitavat analüüsi nelja nädala jooksul), hematoloogiline stabiliseerumine (normaliseerunud trombotsüüdid, LDH) Teine uuringuetapp: trombootilise mikroangiopaatia lahenemine, stabiliseerumine 12 järjestikusel nädalal (trombotsüütide arv stabiilne, puudus terapeutilise plasmavahetuse ja dialüüsivajadus), hematoloogiline stabiliseerumine (normaliseerunud trombotsüüdid, LDH).
Esmase tulemusnäitaja tulemus	Trombotsüütide arv suurenes 14/17 esimese uuringuetapi patsientidest, hematoloogiline stabiliseerumine oli 13/17 patsientidest. Teise uuringuetapi patsientidest lahenes trombootiline mikroangiopaatia esimesel aastal 17/20, teiseks aastaks 19/20 patsiendil, hematoloogiline stabiliseerumine õnnestus 18/20 patsiendil.
Teised tulemusnäitajad	Trombootiline mikroangiopaatia (trombotsüütide arv, LDH; hemoglobiin, haptoglobiin). Krooniline neeruhaigus
Teiste tulemusnäitajate tulemused	Trombootilise mikroangiopaatia täielik lahenemine esimese uuringuetapi korral 13/17 patsiendil teiseks aastaks, teise uuringuetapi

	<p>korral 11/20 patsiendil teiseks aastaks. Vaadeldi hemoglobiini ja haptoglobiini muutust, mida vaadeldud ravim mõjutas soodsas suunas.</p> <p>Krooniline neeruhaigus oli ravimi foonil soodsa dünaamikaga, kuid eGFR suurenemine üle 15 mL/min/1,73 m² teise aasta lõpuks jäi 40...59% piiridesse, proteinuuria paranes 82...88%. Kroonilise neerupuudulikkuse raskusaste paranes eculizumab ravi foonil teiseks aastaks esimeses uuringuetapis 12/17 patsiendil ning teises uuringuetapis 12/20 patsiendil.</p>
--	---

3. **Zuber et al „Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies“**

<http://www.nature.com/nrneph/journal/v8/n11/full/nrneph.2012.214.html>

<i>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</i>	Ülevaateartikkel, mis käsitleb 28 haigusjuhu kirjeldust ning 37 patsienti, kes on prospektiivse kohoertuuringu raames saanud ravi eculizumabiga. Artikkel kirjeldab 24 patsienti (11 last sealhulgas), kellel eculizumab-ravi on olnud tulemuslik, neist 14 juhul on tegemist natiivneeruga, 10 juhul siirikneeruga. Vaadeldud patsientidest 15 (62%) oli komplementmutatsioon. 22 patsienti olid saanud enne ravi plasmavahetust, neist 19 nendest saavutasid osalise ravivastuse või olid ravile resistentsed ja 3 patsienti plasmale allergilised või loobusid protseduurist (due to personal convenience)
<i>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</i>	Eculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals), monoklonaalne antikeha, mis seostub C5-komplementvalguga ning pärsib proinflammatoorse C5a ja C5b-9 moodustumiseks.
<i>Võrdlusravi</i>	Ravimi kasutamise eelselt on raviks olnud terapeutiline plasmavahetus. Eculizumabi ei ole kasutatud terapeutilise plasmavahetusega võrdlevalt, vaid selle järgselt (ka juhtudel, kui terapeutiline plasmavahetus on efektita).
<i>Uuringu pikkus</i>	Tegemist on ülevaateartikliga. Keskmine jälgitud ravi kestus oli 6 kuud (2-22 kuud).
<i>Esmane tulemusnäitaja</i>	Ülevaateartikkel ei sisalda esmaseid tulemusnäitajaid

<i>Esmase tulemusnäitaja tulemus</i>	Ülevaateartikkel ei sisalda esmaseid tulemusnäitajaid
<i>Teised tulemusnäitajad</i>	Ülevaateartikkel ei sisalda teiseseid tulemusnäitajaid
<i>Teiste tulemusnäitajate tulemused</i>	Ülevaateartikkel ei sisalda teiseseid tulemusnäitajaid.

4. **Greenbaum et al „Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome“**

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026>

- tegemist on II faasi kliinilise uuringuga, väikese valimiga randomiseeritud prospektiivne kohortuuring on harvikaigust arvestades põhjendatud

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	II faasi kliiniline uuring, (open-label randomiseerimata kohortuuring) 22 last (5-17-aastased), keda raviti eculizumabiga; 16 patsiendil olid esmasdiagnoositud atüüpilise hemolüütilis ureemilise sündroom, 12 patsienti olid saanud varasemalt terapeutilist plasmavahetust, 11 patsienti olid neeruasendusravil ning kaks patsienti olid neerusiirikuga
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Eculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals), monoklonaalne antikeha, mis seostub C5-komplementvalguga ning pärsib proinflammatoorse C5a ja C5b-9 moodustumise.
Võrdlusravi	Uuringus ei ole käsitletud võrdlusravi/teenust.
Uuringu pikkus	Uuringus oli ravimi kasutamise kestus 26 nädalat, kolm patsienti katkestas ravi ennetähtaegselt. Keskmiselt olid patsiendid eculizumab-ravil 5,5 kuud.
Esmane tulemusnäitaja	Trombootilise mikroangiopaatia lahenemine
Esmase tulemusnäitaja tulemus	26. ravinädalaks saavutati esmane tulemusnäitaja 14 patsiendil (68%), vastus saabus mediaanina 8,6 nädala jooksul (1 – 21.9 nädala jooksul).
Teised tulemusnäitajad	Trombootiline mikroangiopaatia. Hematoloogiline stabiliseerumine. Krooniline neeruhaigus

Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Trombootilise mikroangiopaatia stabiliseerumine (trombotsüütide arv, terapeutilise plasmavahetuse või dialüüsi vajaduse puudumine) saavutati 21 patsiendil, plasmavahetus lõpetati kõigil 10 patsiendil, kes seda enne ravi vajasisid.</p> <p>Hematoloogiline stabiliseerumine(trombotsüüdid, hemoglobiin, LDH) ravi foonil oli 95% patsientidest.</p> <p>Neerufunktsioon paranes (eGFR suurenemine üle 15 mL/min/1,73 m²) 86% patsientidest, 85% patsientidest paranes neerupuudulikkuse raskusaste.</p>
-----------------------------------	---

5. **Palma et al „Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome“** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835139/>

- ülevaateartikkel ei võimalda hinnata tulemuste usaldusväärsust, kuid on arvestatav ülevaade haigusjuhtude käsitlesest ning tulemustest
- tulemusnäitajate hindamine pole allika ülesehitust arvestades üheselt võimalik

<i>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</i>	Tegemist on ülevaateartikliga eculizumab ravist ja tulemustest.
<i>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</i>	Eculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals), monoklonaalne antikeha, mis seostub C5-komplementvalguga ning pärsib proinflammatoorse C5a ja C5b-9 moodustumise.
<i>Võrdlusravi</i>	Artikkel ei käsitle võrdlevat ravi/teenust, kuid viitab varasemale sümptomaatilisele käsitlesele (diagnostika on paranenud) <i>Noris et al</i> ülevaateartiklis, kus on 191 sporaadilist aHUS juhtumit ning 82 perekondlikku aHUS juhtumit, mida on ravitud terapeutilise plasmavahetusega. Uuringu kokkuvõtteks on viidatud, et sellise käsitlese korral vajas 3-aastase jälgimisperioodi jooksul 2/3 patsientidest haiguse tulemusena dialüüsi või surid.
<i>Uuringu pikkus</i>	15 haigusjuhu kirjeldust, milles 36 täiskasvanud patsiendi ravi on kasutatud eculizumabi; kirjeldatud juhtudest on teemakohased 26. 33 haigusjuhu kirjeldust, milles 40 lapse ravi on kasutatud eculizumabi, kirjeldatud juhtudest on teemakohased 24

<i>Esmane tulemusnäitaja</i>	Tulemusnäitajaid ei ole hinnatavad
<i>Esmase tulemusnäitaja tulemus</i>	Tulemusnäitajad ei ole hinnatavad
<i>Teised tulemusnäitajad</i>	Tulemusnäitajad ei ole hinnatavad
<i>Teiste tulemusnäitajate tulemused</i>	Tulemusnäitajad ei ole hinnatavad

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on väga sageda (üle 1/10) kõrvaltoimena märgitud hüpertensioon, tahhükardia, hüpotensioon, peavalu, kõhulahtisus, aneemia, nõrkus. Sageda (üle 1/100 kuni alla 1/10) kõrvaltoimena on välja toodud gastrointestinaalsed kõrvaltoimed (kõhukinnisus) ning immunoloogilised kõrvaltoimed (antikehade teke). Kasutatud allikat ei ole märgitud. Raskeid kõrvaltoimeid ega võimalikke tüsistusi ei ole taotluses esitatud.

Ravimi koduleheküljel (soliris.net) on hoiatus, et patsientidel, keda on ecilizumabiga ravitud, on esinenud eluohtlikke meningokokkinfektsioone, mistõttu on oluline tähelepanu pöörata selle varajasele diagnoosimisele. Soovitatakse meningokokkvaktsiini komplemendipuudulikkusega patsiendile (enne ravimi manustamist soovitatav vaksineerida kaks nädalat enne kui ravimiga viivitamine ei kaalu üle riske). Sagedate kõrvaltoimetena (10%) tuuakse välja peavalu, nasofarüngiit, seljavalu ning iiveldus. Väga sagedaste kõrvaltoimetena (üle 20%) tekin patsientidel peavalu, kõhulahtisus, hüpertensioon, plemiste hingamisteede infektsioon, kõhuvalu, oksendamine, aneemia kõha, perifeersed tursed, uroinfektsioon, palavik.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivsed raviviisid – terapeutiline plasmavahetus ning maksa ja neeru üheaegne siirdamine on asjakohased, kuid nagu ka taotluses on märgitud ei ole patogeneetiline ravi. Otseselt alternatiivsed ravimeetodid puuduvad.

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

1. *NICE Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1> Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. Highly specialised technologies guidance [HST1] Published date: 28 January 2015*

Ravijuhend toob välja, et atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientide prognoos on halb, sest haigus põhjustab mitme elutähtsa organsüsteemi ägeda ja süveneva kahjustuse. Suremus on 10 – 15% ägeda haigestumise korral ning esimese aasta jooksul kujuneb ~70% patsientidest krooniline neeruhaigus, neeruasendusravi vajadus või haigus lõpeb surmaga. Lisaks neerudele haarab haigus tihti ka südame ning aju. Enne eculizumabi oli esmavaliku raviks terapeutiline plasmavahetus (*The British Committee for Standards in Haematology, The British Transplantation Society* ravijuhendid 2009- Viide2.), ~40%-l ei suutnud ravi haiguse kulgu pidurdada. Organsiirdamiste puhul on suur risk siiriku puudulikkusele haiguse taastekke tõttu. Suurbritannias on ravim näidustatud patsientidele, kellel on esmasdiagnoositud aHUS või kes on haigusest tingitud kroonilise neeruhaiguse tõttu neeruasendusravil (dialüüs, transplantatsioon).

Eculizumabi manustamine on veenisisene, 900 mg iganädalaselt neli nädalat, alates 5. ravinädalast on säilitusannus 1200 mg ning annustamine toimub selle järgselt iga 12...16 päeva järel. Alla 18-aastastel alla 40 kg patsientidel tuleb annus kohandada. Ravi on eluaegne.

2. ***NORD (The National Organization for Rare Disorders)***

<http://nordphysicianguides.org/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-ahus/>; 2015

Esmane soovitus on toetav ravi vedelik asendusravi, verekomponentide ülekande ja kliinilise toitmise näol. Trombotsüütide ülekandest soovitatakse hoiduda, vererõhu ohjamiseks soovitatakse vasodilataatoreid. Neerupuudulikkuse süvenedes on vajalik õigeaegne neeruasendusravi. Alates 2011 on eculizumabi kasutamisega suudetud haigust tulemuslikumalt ohjata ning seetõttu on nüüd tegemist esmavaliku ravimiga patsientidel, kellel on kinnitunud aHUS diagnoos või on põhjendatud kahtlus nimetatud haigusele. Enne eculizumabi oli haiguse raviks kasutusel terapeutiline plasmavahetus, mis mõningatel juhtudel on olnud tulemuslik, kuid sagedane on haiguse taastekke. Ka terapeutilise plasmavahetuse tulemuslikkuses aHUS ravis puuduvad laiapõhjalised uuringud. Kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumi korral teostatud neerusiirdamise juhtudel on haiguse taastekke tõenäosus ~50% ning ka selle ära hoidmises on ravi eculizumabiga näidanud soodsaid tulemusi. Juhend ei kirjelda raviskeeme.

3. ***Bernard et al, Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome Intractable Rare Dis Res. 2014 May; 3(2): 34–45. doi: 10.5582/irdr.2014.01001 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204535/>***

Tegemist ei ole ravijuhendiga, vaid kirjanduse ülevaatega. Artikkel käsitleb haiguse olemust, patogeneesi ning ravi. Eculizumab on eelistatud ravi – veenisisene infusioon 900 mg nädalas esimesel neljal ravinädalal ning selle järgselt 1200 mg ning edasi iga kahe nädala järel 1200 mg. Laste puhul tuleb annused korrigeerida vastavalt kehakaalule. Oluline on jälgida trombootilise mikroangiopaatia osas (trombotsüüdid, LDH, kreatiniin), kuid selgeid soovitusi, mida kõrvalekalletel korral ette võtta, pole esitatud.

Kui monoklonaalne ravim ei ole kättesaadav, on alternatiiviks terapeutiline plasmavahetus (tulemuslik patsientidel, kellel ei ole komplemendi mutatsiooni – geneetiku konsultatsioon on tungivalt soovitatav). Kuna komplement H sünteesitakse

maksas, on võimaliku ravilahendusena pakutud ka maksa- ja neerusiirdamist. (Ka komplemendi faktor I ja B sünteesitakse maksas). Siirdamise eelselt peaks patsient saama siiski eculizumabi või terapeutilist plasmavahetust, sest nimetatud meetodeid kasutamata jättes on tulemused olnud fataalsed.

4. ***Hispaania konsensusdokument: Campistola et al „An update for atypical haemolytic***

uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document“ Nefrologia (English Version) 2013;33:27-45

Põhjalik ja praktiline ülevaade haiguse olemusest, diagnoosimisest ja ravist. Ravimeetoditena on nimetatud terapeutilist plasmavahetust ning eculizumabi. Afereesiprotseduuri korral toonitatakse just plasmavahetuse (PE, plasma exchange vs PI, plasma infusion) olulisust, sest see võimaldab puhastada faktor H osas ja vähendab trombootilise mikroangiopaatia riski. aHUS korral peaks protseduuri ajal vahetame 1,5 plasma ruumalast (60...75 mL/kg), protseduuri võib korrata, kuni trombotsüütide arv on normaliseerunud, neerufunktsioon on taastunud, selle järgselt järgneval kahel nädalal on plasmavahetus vajalik 5 korda nädalas ning siis edasi kahe nädala jooksul kolm protseduuri nädalas. aHUS registri (International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP) alusel 1996 – 2007 diagnoositud haigusjuhtudest saavutati remissioon alla 50% juhtudel (faktor H mutatsiooni olemasolu korral ~5%, faktor I mutatsiooni korral ~12%).

Eculizumab kasutamine on konsensuslikult eelistatud ravimeetod lastel. Juhul, kui ravi viibib, on plasmavahetus raviskeemis põhjendatud. Eculizumab (annustamise skeemi ei ole eraldi välja toodud). Kokkuvõttes rõhutatakse, et FDA, EMA, Spanish Agency of Medicines on kinnitanud eculizumabi aHUS esmavaliku ravina ning seetõttu soovib ka konsensusdokument ravimi võimalikult varast kasutamist patsientidel.

5. ***ERA-EDTA ERBP GUIDELINE ON THE MANAGEMENT AND EVALUATION OF THE KIDNEY DONOR AND RECIPIENT ravijuhis, 2013 (<http://www.european-renal-bestpractice.org/>***

Juhendis on toodud vähesele tõenduspõhisele materjalile toetudes, et on oluline kaaluda siirdamist patsientidele, kellel on aHUS juhtudel, kui esineb membraani komponendi mutatsioon või komplemendi faktor H vastased autoantikehad. Seda peaks tegema keskustes, kus on selliste seisundite ravi kogemus ja olemas vajalikud ravivõimalused.

8. **Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on toodud, et ravi alustamise vajaduse otsustab konsiilium.

Täpselt ei ole kirjeldatud, millised on vajalikud tegevused, kuid tootja juhised on järgmised:

Prospektiivsetes kliinilistes uuringutes 75/100 atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientidest alustati meningokokkvaktsiini järel vähem kui kahe nädala jooksul ravi eculizumabiga, nendest 64 juhul rakendati vaktsiini järgselt kahe nädala jooksul profülaktilist antibakteriaalset ravi.

Ravi manustatakse (alla 40 kg laste puhul tuleb annus kohandada vastavalt kehakaalule – vt p. 9.4)

- esimese nelja nädala jooksul üks kord nädalas 900 mg
- viiendal nädalal 1200 mg
- seejärel iga kahe nädala järel 1200 mg

Kõrvalekalle annustamise ajast ei tohiks olla rohkem kui kaks ööpäeva. Kui patsient saab terapeutilist plasmavahetust, tuleks ravim manustada 60 min järel, iga terapeutilise plasmavahetuse protseduuri kohta tuleks manustada täiendav annus eculizumabi (600 mg).

Ravim on intravenoosseks manustamiseks, sobiv kontsentratsioon on 5 mg/mL, lahustada võib 0,9% NaCl lahuses, 5% glükoosilahuses, Ringeri lahuses.

Ravim ei sobi boolusena manustamiseks, soovitatav infusiooni aeg on täiskasvanutel minimaalselt 35 minutit, lastel 1 tund. Kõrvaltoimete ilmnedes võib infusiooni katkestada või infusiooni kiirust aeglustada, kuid infusiooni aeg ei tohiks täiskasvanutel ületada kaht tundi. Infusiooni järgselt peaks patsienti jälgima vähemalt ühe tunni jooksul.

<http://www.soliris.net/aHUS/physician/dosing-and-administration>

Vajalikud ressursid:

- ettevalmistavate tegevuste jaoks protseduuride tuba,
- infusiooniks on vajalik ägeda haiguse ja patsiendi raske seisundi korral kas intensiivravi palat või osakonna palat vastavalt seisundile,
- edaspidise pikaajalise ravi korral ka päevaravi osakond

Personal:

- arst (nefroloog, pediaater või intensiivravi arst)
- õde

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja – Teenuse võimaliku osutajana toodud piirkondlikud haiglad ja keskhaiglatest LTKH on asjakohased arvestades nefroloogiakeskuste olemasolu nendes haiglates ja teenuse väikest mahtu.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – taotluses on toodud statsionaar, mis on kindlasti vajalik arvestades patsientide rasket seisundit ravi alguses. Pikaajalise ravi korral tuleb arvesse ka päevaravis kasutamine.

9.3. Raviarve eriala – nefroloogia ja pediaatria on asjakohased

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – taotluses on toodud, et individuaalne ja kuid ravi on eluaegne.

Konkreetselt patsiendi ravikordade arv kalendriaasta jooksul oleneb, mis kuul ravi alustatakse.

Jooksva aasta keskmise maksumuse aluseks saab võtta soovitatud raviskeemi:

esimese nelja nädala jooksul üks kord nädalas 900 mg (4x900mg),

viierendal nädalal 1200 mg,

seejärel iga kahe nädala järel 1200 mg,

kui patsient saab terapeutilist plasmavahetust, mida praktiliselt iga patsient saab (vähemalt 7 korda), tuleks iga terapeutilise plasmavahetuse protseduuri kohta manustada täiendav annus eculizumabi 600 mg (7x 600mg),

st. 1200mg x 31 aastas

Lastel on doseerimine vastavalt kehakaalule ja minimaalne doseerimine algab 300mg nädalas.

Patsiendi kehakaal	Ravi algus	Püsiravi
30 - 40 kg	600 mg nädalas - 2 nädalat	900 mg 3ndal nädalal, edasi 900 mg iga 2 nädala järel
20 - 30 kg	600 mg nädalas - 2 nädalat	600 mg 3ndal nädalal; edasi 600 mg iga 2 nädala järel
10 - 20 kg	600 mg nädalas – 1 nädal	300 mg 2-l nädalal; edasi 300 mg iga 2 nädala järel
5 - 10 kg	300 mg nädalas – 1 nädal	300 mg 2-l nädalal, edasi 300 mg iga 2 nädala järel

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus – taotluses toodud täiendava väljaõppe vajaduse puudumine on asjakohane, tegemist on infusioonraviga.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek – ei vaja lisa-investeeringuid, kõigil võimalikel teenuse osutajatel on valmisolek olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenuse kasutamise kogemus Eestis puudub nagu taotluses toodud.

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

Praegu on Eestis viimase 5 aasta jooksul diagnoositud ühel patsiendil atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom. Teine patsient on aHUS kahtlusega laps TÜK lastekliinikus,

Arvestades Eesti populatsiooni on maksimaalne 1 patsiendi lisandumine aastas, kuid kui senini on diagnoositud ainult ühel patsiendil, siis on ka selline juurdekasv väga ebatõenäoline.

Arvestades doosidega ravi alguses ja lisanduvate infusioonidega terapeutilise plasmavahetuse järgselt on teenuse vajadus täiskasvanutel 1200mg x 31/aastas.

Lastel sõltub vajadus kehakaalust.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – terapeutiline plasmavahetus

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule – alternatiivne teenus puudub

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? – ei asenda, nagu taotluses märgitud. Võimalik on neeruasendusravi vajaduse vähenemine.

- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? – taotluses märgitud 95% on asjakohane.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. - Taotluses lisatud teenused on asjakohased, lisaks on vajalik meningokoki vastane vaktsineerimine.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. – alternatiivne ravi puudub.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele – eeldatavasti vähendab töövõimetust.
13. **Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**
- Patsiendid ei ole võimelised ise tasuma ravimi kõrge hinna tõttu.
Ravim on suunatud haiguse ravimisele ja teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega.

14. **Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Teenuse kasutamise vajalikkuse üle hakkab otsustama nefroloogia konsiilium, mis välistab teenuse väär- või liigkasutamise. Haiguse diagnoosimise ja ravi kasutamise kriteeriumid on selged ja üheselt mõistetavad.

15. **Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära mõju ravi tulemustele on eeldatavasti väike, nagu taotluses selgitatud.

16. **Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Lisatingimused on toodud taotluses - ravi alustatakse nefroloogia konsiiliumi otsuse alusel.

Kokkuvõte

Teenust „Bioloogiline ravi eculizumabiga atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord“ taotletakse atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi raviks.

Tegemist on patogeneetilise raviga, millele alternatiivne ravi seni puudub. Seni kasutatud terapeutiline plasmavahetus on lisanduv teenus ja seda ei saa vaadelda kui alternatiivset ravi. Teenuse tulemuslikkus ja ohutus on lisatud materjalidega hästi põhjendatud.

Tegemist on raske kuluga, sageli letaalse lõppega harvikaigusega, mistõttu suured randomiseeritud uuringud puuduvad ja ei ole võimalik läbi viia.

Kohaldamise tingimuseks on nefroloogia konsiiliumi otsus.

17. **Kasutatud kirjandus**

Legendre et al. „Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome“ N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981

Licht et al „Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from -year extensions of phase 2 studies“

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424817/>

Greenbaum et al „**Ecuzumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome**“ <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026>

Palma et al „**Critical appraisal of ecuzumab for atypical hemolytic uremic syndrome**“ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835139/>

Zuber et al „**Use of ecuzumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies**“ <http://www.nature.com/nrneph/journal/v8/n11/full/nrneph.2012.214.html>

www.soliris.net

NICE Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1> Ecuzumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. Highly specialised technologies guidance [HST1] Published date: 28 January 2015

NORD (The National Organization for Rare Disorders)

<http://nordphysicianguides.org/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-ahus/>; 2015

Bernard et al, Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome *Intractable Rare Dis Res.* 2014 May; 3(2): 34–45. doi: 10.5582/irdr.2014.01001 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204535/>

Campistola et al „**An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document**“ *Nefrologia (English Version)* 2013;33:27-45 <http://www.revistanefrologia.com/en-publicacion-nefrologia-articulo-an-update-for-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-diagnosis-treatment-a-S2013251415000991>

ERA-EDTA ERBP GUIDELINE ON THE MANAGEMENT AND EVALUATION OF THE KIDNEY DONOR AND RECIPIENT ravijuhis, 2013 (<http://www.european-renal-bestpractice.org/>

Azoulau E et al. „**Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical haemolytic uraemic syndrome.**“ *Chest.* 2017 Apr 22. pii: S0012-3692(17)30735-3.doi:10.1016/j.chest.2017.03.055 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442312>