

# EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	info@hematologia.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Iige Viigimaa
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	iige.viigimaa@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	396R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi ravulizumabiga või ekulizumabiga, 1 viaal
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse	

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>2</sup>

Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>3</sup>

Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>4</sup>

Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>5</sup>

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>6</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Paroksüsmaalse öise e. nokturnaalse hemoglobiinuuria (PNH) ravi komplemendi inhibiitoritega on oluliselt parandanud patsientide elukvaliteeti ja vähendanud haigusest tulenevaid terviseriske. PNH ravi komplemendi inhibiitoritega on eluaegne.

Eestis on praegu patsientidele kättesaadav ravi ekulizumabiga. Ekulizumabi manustatakse veenikaudse infusioonina iga kahe nädala järel. Enne ravimi manustamist annavad patsiendid iga kord vereproovi ja käivad hematoloogi vastuvõtul.

Uus komplemendi inhibiitor ravulizumab on kliinilistes uuringuteks osutunud sama efektiivseks kui ekulizumab, kuid tänu pikemale poolestusajale on ravimi manustamise sagedus – infusioonid iga 8 nädala järel – oluliselt patsiendisõbralikum. Samuti väheneb eriarsti vastuvõttude ja vereanalüüside tegemise sagedus.

Kuigi ravulizumabi infusioon kestab kauem kui ekulizumabi manustamine (2,5 h vrs 0,5 h) eelistavad patsiendid siiski ravulizumabi (9).

Taotluse eesmärgiks on asendada täiskasvanud PNH-ga patsientide ravis ekulizumab ravulizumabiga.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p><b>NB!</b> Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Ravulizumab on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hemolüüsiga patsientidel, kelle kliiniline sümptom (kliinilised sümptomid) näitas(id) haiguse kõrget aktiivsust;</li> <li>- patsientidel, kes on pärast ravi ekulizumabiga vähemalt viimase 6 kuu jooksul kliiniliselt stabiilsed</li> </ul> <p>Erinevalt praegu kasutuses olevast ekulizumabist on ravulizumab näidustatud vaid täiskasvanud PNH patsientide raviks.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>D59.5</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>PNH on harv haigus, mille epidemioloogia kohta võib usaldusväärsemaid andmeid leida alles paaril viimasel aastal publitseeritud kirjandusest. Haiguse levimus on 12-15,9:1000000 ja esmahaigestumus 5,7 1 milj inimaasta kohta. Ekspertide hinnangul on PNH aladiagnoositud või diagnoosimine hilineb (1,2). Diagnoosimise teeb keeruliseks haiguse heterogeenne kulg - subkliinilisest kuni eluohtliku seisundini- ja variaabelne kliiniline pilt. Enamasti, aga mitte alati esineb hemolüütiline aneemia, hemoglobinuuria, 40%-1 juhtudest tromboos, mis on ka peamise surma põhjus, neerupuudulikkus, lihasdüstooniast tingituna neelamishäired, kõhuvalu, erektsioonihäired.</p> <p>Peamiselt haigestuvad (nooremas) keskeas inimesed kerge naiste ülekaaluga, harva võib haigus esineda teismeeas.</p> <p>Patogeneetiliselt on PNH tekkimise aluseks somaatilised mutatsioonid vereloome tüvirakkude PIGA geenis. Mutatsioonide tagajärjel arenevad erütrotsüüdid ja valgevererakud, mille membraanil puuduvad CD55 ja CD59 molekulid, mistõttu rakud muutuvad kaitsetuks komplemendi lüütilise toime suhtes. Komplemendi-süsteemi poolt indutseeritud intravaskulaarne hemolüüs toimub krooniliselt, kuid võib ägeneda koekahjustuse (trauma, operatsioon) või infektsiooni tagajärjel. PNH klooni suuruse ja haiguse kliinilise raskusastme vahel ei ole kindlat korrelatiivset seost.</p> <p>Enne komplemendi inhibiitorite kasutuselevõttu oli PNH käsitus sümptoome</p>	

leevendav: aneemia raviks kasutati erütrotsüütide ülekandeid, trombofília korral antikoagulante ning vereloome puudulikkuse vähendamiseks immuunsupressiivset ravi ja rasketel juhtudel allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.

Ekulizumab, esimene komplementi inhibeeriv ravim, mis on maailmas olnud kasutuses juba rohkem kui 10 aastat (Eestis alates 07/2019) on märkimisväärselt parandanud PNH ravitulemusi: väheneb (või koguni kaob) transfusioonide vajadus ja trombootiliste tüsistuste sagedus, paraneb neerufunktsioon ja üldine elukvaliteet. Elulemus, mis kunagi oli 10- 15 aastat diagnoosimisest ja pikenes tänu toetava ravi kvaliteedi paranemisele kuni 20 aastani diagnoosimisest, on kaasaegse raviga võrreldav tervete eakaaslaste elulemusega (3;4;8)

PNH diagnoosimine põhineb perifeerse vere voolutsütomeetrilisel uurimisel. Kasutatakse erinevaid spetsiifilisi monoklonaalseid antikehi ja spetsiaalset reagenti FLAER. Test on sensitiivne ja spetsiifiline. Eestis on nimetatud diagnoosimismeetod kasutusel 2012. aastast, enne seda telliti uuringud Helsingi Ülikooli laborist.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

Teaduspõhiseid kirjandusallikaid ja kliinilisi uuringuid otsiti *PubMed*'ist märksõnaga „*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*“ ja „ravulizumab“ valikukriteeriumiks täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed viimase 5 aasta jooksul publitseeritud artiklid.

Otsingu tulemusel leiti kaks III faasi uuringut, mida kirjeldatakse taotluses p 4.2

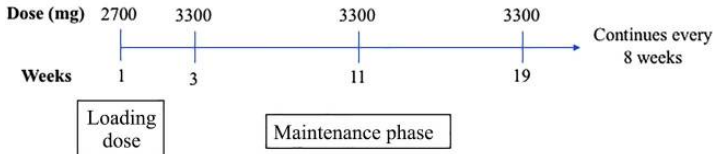
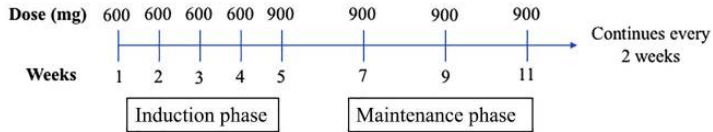
Kahe Ib/II faasi ja ühe III faasi uuringul põhineva täiendava analüüsi tulemused on viidetena ära märgitud taotluse erinevates alajaotustes.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  
*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

Uuring ALXN1210-PNH-301 (6) oli mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuring 246 patsiendil, keda ei olnud enne uuringusse kaasamist komplementi inhibiitoriga ravitud.

Sellesse uuringusse kaasamiseks pidi patsientidel olema väga aktiivne haigus, mida määratleti LDH sisaldusena skriinimisel  $\geq 1,5 \times$  normi ülempiirist koos ühe või mitme järgmise paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud tunnuse või

	<p>sümptomi esinemisega 3 kuu jooksul enne skriinimist: väsimus, hemoglobiinuuria, kõhuvalu, õhupuudus (düsnoe), aneemia (hemoglobiin &lt; 10 g/dl), varem esinenud suurem veresoonte kahjustus (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäire; või saadud paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria tõttu erütrotsüütide massi (pRBC) ülekandeid.</p> <p>Ravulizumab (N= 125) Ekulizumab (N= 121) Demograafiliste ja kliiniliste näitajate osas uuringurühmade vahel olulisi erinevusi ei olnud.</p>												
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Ravulizumabi doseeritakse vastavalt kehakaalule:</p> <table border="1" data-bbox="770 920 1485 1016"> <thead> <tr> <th>Kehakaalu vahemik (kg)</th> <th>Küllastusannus (mg)</th> <th>Säilitusannus (mg)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 40 kuni &lt; 60</td> <td>2400</td> <td>3000</td> </tr> <tr> <td>≥ 60 kuni &lt; 100</td> <td>2700</td> <td>3300</td> </tr> <tr> <td>≥ 100</td> <td>3000</td> <td>3600</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Säilitusannus manustatakse 2 nädalat pärast küllastusannust</p> <p style="text-align: center;"><b>Ravulizumab Dosing Schedule (for 70 kg Patient)</b></p>  <p>Dose (mg) 2700 3300 3300 3300 → Continues every 8 weeks Weeks 1 3 11 19 Loading dose Maintenance phase</p>	Kehakaalu vahemik (kg)	Küllastusannus (mg)	Säilitusannus (mg)*	≥ 40 kuni < 60	2400	3000	≥ 60 kuni < 100	2700	3300	≥ 100	3000	3600
Kehakaalu vahemik (kg)	Küllastusannus (mg)	Säilitusannus (mg)*											
≥ 40 kuni < 60	2400	3000											
≥ 60 kuni < 100	2700	3300											
≥ 100	3000	3600											
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p style="text-align: center;"><b>Ecuzumab Dosing Schedule</b></p>  <p>Dose (mg) 600 600 600 600 900 900 900 900 → Continues every 2 weeks Weeks 1 2 3 4 5 7 9 11 Induction phase Maintenance phase</p>												
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>26 nädalat + uuringu pikendamine kahe aasta võrra, mille vältel kõik uuringus osalevad patsiendid saavad ravi ravulizumabiga</p>												
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Vereülekande vältimine</li> <li>Hemolüüs otseselt mõõdetuna LDH sisalduse normaliseerumisena</li> </ol>												
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Ravulizumab ei olnud ekulizumabist halvem kummagi esmase tulemusnäitaja osas</p>												
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>LDH sisalduse muutus protsentides ravieelsetega võrreldes</li> </ol>												

<i>tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. elukvaliteedi muutus (FACIT-Fatigue)</li> <li>3. läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaal</li> <li>4. hemoglobiinisisalduse stabiliseerumisega patsientide osakaal</li> </ol>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Ravulizumab ei olnud ekulizumabist halvem mitte ühegi teise tulemusnäitaja osas
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>Uuring ALXN1210-PNH-302 (7) oli mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuring 195 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendil, kes olid olnud pärast ravi ekulizumabiga vähemalt 6 kuud kliiniliselt stabiilsed (LDH <math>\leq 1,5</math> x normi ülempiirist).</p> <p>Ravulizumab (N= 97) Ekulizumab (N= 98)</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>The diagram illustrates the study design. It is divided into two main phases: a 'Randomized Treatment Period' lasting 26 weeks and an 'Extension Period' lasting 2 years. In the Randomized Treatment Period, two groups of 96 patients each are compared. The first group receives Ravulizumab, starting with a loading dose on Day 1, followed by maintenance doses on Day 15 and every 8 weeks thereafter. The second group receives Eculizumab 900 mg maintenance dose on Day 1 and every 2 weeks. Both groups then enter the Extension Period, where they continue to receive Ravulizumab maintenance doses every 8 weeks.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	
4.2.4 Uuringu pikkus	26 nädalat + uuringu pikendamine kahe aasta võrra, mille vältel kõik uuringus osalevad patsiendid saavad ravi ravulizumabiga
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Hemolüüs, mida mõõdeti LDH sisalduse muutusena protsentides ravieelsega võrreldes
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Ravulizumab ei olnud ekulizumabist halvem esmase tulemusnäitaja osas. Vere LDH-sisalduse muutus pärast 6-kuulist ravi oli mõlemas rühmas sarnane.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaal</li> <li>2. elukvaliteet (FACIT-Fatigue)</li> <li>3. vereülekannete vältimine (transfusion avoidance, TA)</li> <li>4. stabiliseerunud hemoglobiinisisaldusega patsientide osakaal</li> </ol>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Ravulizumab ei olnud ekulizumabist halvem mitte ühegi teise tulemusnäitaja osas.

	Sümptomid ei ägenenud ühelgi ravulizumabiga ravitud patsiendil võrreldes 5 patsiendiga, kes jätkasid ravi ekulizumabiga.
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit peavalu kõhulahtisus, iiveldus palavik, väsimus
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	pearinglus kõhuvalu, oksendamine, düspepsia nahalööve, sügelus artralgia, seljavalu, müalgia, lihasspasmid gripilaadne haigus, astenia
Rasked kõrvaltoimed $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	meningokokkinfektsioon
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Uuringutes paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidega (N = 261) ja atüüpilise hemolüütilisreemilise sündroomiga patsientidega (N = 89) tekkisid ainult 2 (0,57%) patsiendil ravi ajal ravulizumabiga raviga seotud ravimivastased antikehad. Need ravimivastased antikehad olid lühiajaliselt ja madala tiitriga ning ei olnud korrelatsioonis kliinilise vastusega ega kõrvaltoimete tekkimisega.</p> <p>Ravile eelnev vaktsineerimine vähendab meningokokkinfektsioonide tekkimise riski, kuid ei kaota seda.</p> <p>Kliinilistes uuringutes tekkis kolmel 261-st paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendist ravi ajal ravulizumabiga tõsine meningokokkinfektsioon/-sepsis; kõik kolm olid vaktsineeritud. Kõik kolm paranesid, jätkates ravi ravulizumabiga.</p> <p>Ravulizumabi turustaja tagab, et ravim tehakse patsientidele kättesaadavaks üksnes siis, kui tervishoiutöötajad on deklareerinud kirjalikult, et patsiendid on vaktsineeritud või saavad antibiootikumravi meningokokkhaiguse ennetamiseks. Turustaja annab ka ravi määravatele meditsiinitöötajatele ja patsientidele ravimi ohutusteabe ning saadab ravi määravatele meditsiinitöötajatele ja apteekritele meeldetuletuse kontrollida, kas ravulizumabi kasutavaid patsiente on vaja kordusvaktsineerida. Patsientidele antakse</p>	

eriline hoiatuskaart, kus kirjeldatakse meningokokkinfektsiooni sümptomeid ja selgitatakse, et nende tekkimisel tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Ravulizumabi ohutu ja efektiivse kasutamise soovitusel ja ettevaatusmeetmed tervishoiutöötajatele ja patsientidele on lisatud ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele. Nagu kõigi ravimite puhul, tehakse ravulizumabi kasutamise kohta pidevat järelevalvet. Ravi kõrvalnähte hinnatakse hoolikalt ja patsientide kaitseks võetakse vajalikke meetmeid (10).

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

### 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. tervishoiuteenus	396R, ravi ekulizumabiga	Ekulizumab on sarnaselt taotletava ravimiga komplemendi inhibiitor, kuid erinevate farmakokineetiliste omadustega (lühike poolestusaeg).
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*



Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused teenuse osas</i>	<i>taotletava</i>	
		<i>Soovitused raviviisi osas</i>	<i>alternatiivse</i>	
1.				
2.				

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine. Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

Ravulizumabi, uue monoklonaalse antikeha väljatöötamine oli suuresti indutseeritud seni kasutatsel oleva ekulizumabi puudustest – lühike poolestusaeg ja sage manustamine.

Kliiniliste ravimuringute 301 ja 302 tulemused näitavad, et ravulizumab ei ole ühegi omaduse poolest halvem ekulizumabist, s.h. kõrvaltoimete profiil. Lisaks on uuringud näidanud patsientide selget eelistust ravulizumabi osas (9), vt lisatud graafikud.

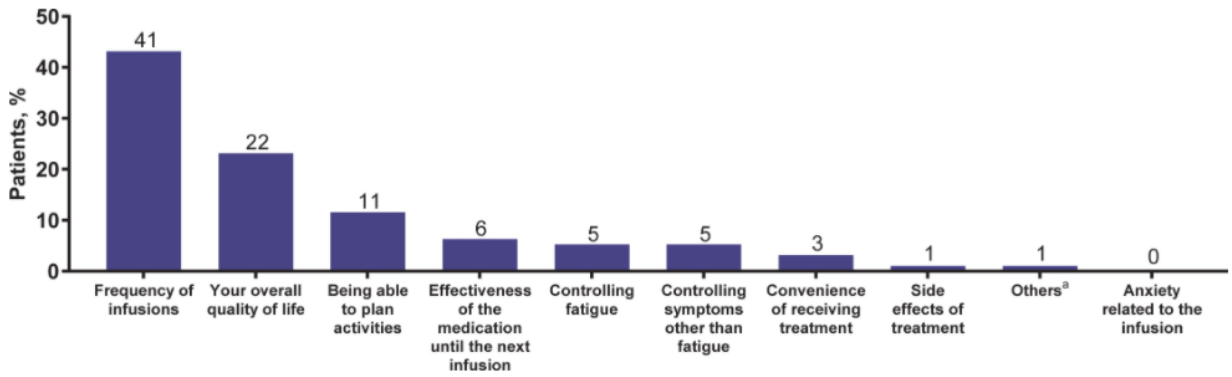
Pikaajalised andmed ravulizumabi ohutuse ja efektiivsuse kohta praegu puuduvad.

Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Fig 3

Patients' most important factor for deciding medication preference (N = 95).

The number of patients selecting each preference is at top of bar. <sup>a</sup>Participants selecting "Other" were prompted to provide details.

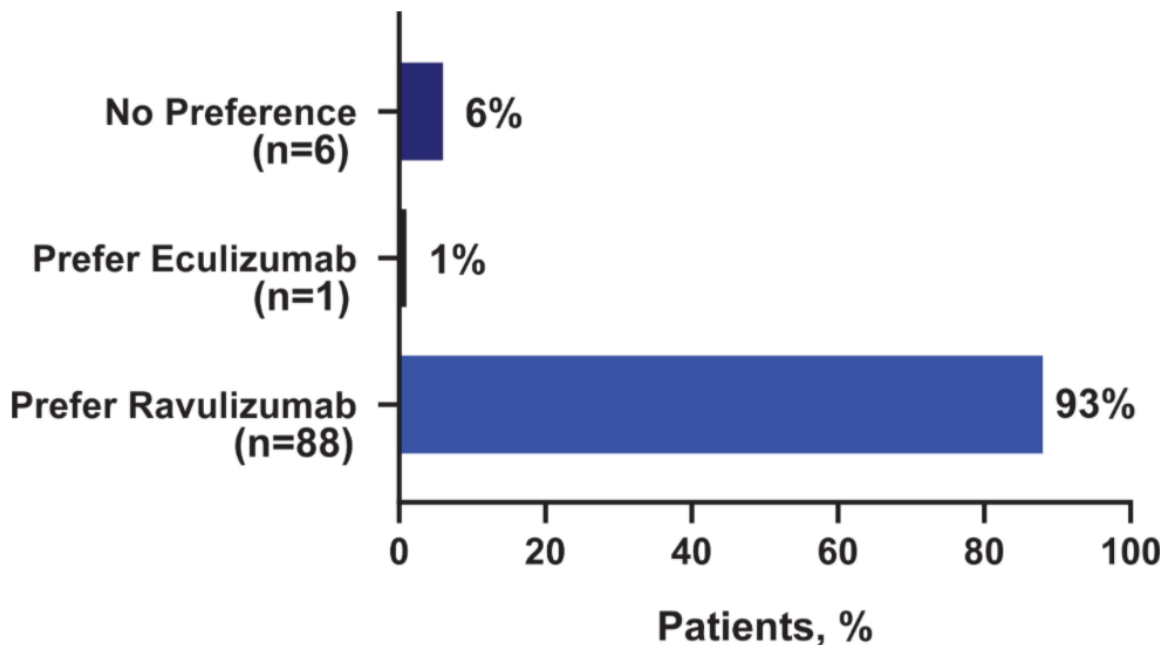


doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237497.g003>

Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Fig 1

Overall treatment preference (N = 95).



doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237497.g001>

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

*Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.*

Teenust osutatakse korrektselt diagnoositud PNH-ga patsiendile, kelle haigus on aktiivne. Mitteaktiivse haigusega PNH patsiendid on hematoloogilisel jälgimisel ja ravi ei vaja.

Pärast patsiendi seisundi ja vahetult enne visiiti tehtud vereproovide hindamist tellib hematoloog ravimi haigla apteegi lahustamiskeskuse kaudu. Ravim väljastatakse valmisinfusioonina päevaravi osakonda, kus õde paigaldab patsiendile veenikanüüli ja manustab ravimi vastavalt nõuetele. Ravim ei vaja premedikatsiooni ega manustamise ajal monitor- jälgimist. Ravulizumabi infusioon kestab 2- 3 tundi sõltuvalt annusest. Patsient võib kohe pärast infusiooni lõppu lahkuda ja on võimeline minema tööle. Järgmise infusiooni aeg lepitakse kokku, analüüside ettetellimus vormistatakse ja ravitool broneeritakse igal ravimi manustamise visiidil.

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Piirkondlik haigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Päevaravi või (harva) statsionaar
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Hematoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine.</i>	Ravi alustades tuleb 12 kuu jooksul ühele patsiendile teenust osutada kuni 8 korda, järgnevatel aastatel 6- 7 korda.

<i>Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	
Personal ei vaja täiendavat väljaõpet.	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p>	
Teenuseosutajad on valmis teenust osutama kohe.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2017
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ravimuuringu ALXN1210-PNH-301 raames saab ravi ravulizumabiga kaks patsienti
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	PERH
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ravimuuringus manustatud ravimit ei ole raviarvele kantud.
8.6 Ravi tulemused Eestis	<p>Ravi on üldiselt hästi talutav.</p> <p>Ühel patsiendil, varasemalt aneemilisel, kuid transfusioonravi mittevajanud patsiendil on Hb väärtus täielikult normaliseerunud.</p>

	Teisel, varasemalt igakuiselt erütrotsüütide ülekannet vajanud patsiendil on Hb väärtus paranenud sedavõrd, et transfusioonravi on ta viimase kolme aasta vältel (ravimuuringus osalemise ajal) vajanud vaid ühel korral gripi põdemise järgselt.
--	---

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ühele raviarvele kodeeritakse üks raviinfusiooni manustamise kord. Ravulizumabi annustatakse vastavalt kehakaalule. 1 viaal sisaldab 300 mg ravulizumabi. Keskmise (70 kg) inimene vajab esimese infusiooniga 2700 mg (9 viaali) ja edaspidi iga infusiooniga 3300 mg (11 viaali) ravimit
--	--

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

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv 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	4 isikut	6 ravijuhtu isiku kohta	2064 = viaalide arv
2. aasta	5 isikut		
3. aasta	6 isikut		
4. aasta	6 isikut		

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

*Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.*

Praegu on Eestis teadaoleva PNH diagnoosiga 9 isikut (kõik PERHis), kellest neli saavad ravi komplemendi inhibiitoriga. Kõik neli ravil olevat patsienti on diagnoositud aastaid tagasi, kuid suutnud ära oodata ravi alustamise võimaluse. Neljast patsiendist kaks saavad ravimuuringu raames ravulizumabi, uuringu lõppemisel lisanduvad nad Haigekassa pool rahastatud kahele patsiendile. Ülejäänud viis patsienti on diagnoositud viimastel aastatel, neil on kliiniliselt mitteaktiivne haigus ja väike PNH kloon ning praegu ravi ei vaja. PNH on siiski progresseeruv

haigus, mistõttu potentsiaalselt võivad mitteaktiivsed juhud hakata aja möödudes ravi vajama. Arvestama peab võimalusega uute ägedate juhtude lisandumiseks.

Ravijuhtude= infusioonide arv tuleneb raviskeemist, s.o. maksimaalselt 8 korda 12 kuu jooksul, säilitusravi faasis 6,5 korda 12 kuu jooksul. Ravijuhu ajal manustatud viaalide arv= teenuskoodi kasutamise arv sõltub pt kehakaalust, mistõttu teenuskoodi kasutamise prognoos on ebatäpne.

#### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

*Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.*

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	<i>4 isikut</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hematoloogia</i>	<i>1 isik</i>

### 10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Igale ravijuhule lisanduvad eriarsti vastuvõtu ja kliinilise vereanalüüsi ning põhiliste biokeemiliste analüüsides koodid. Vereanalüüsi kontrollitakse iga kord enne ravimi manustamist. Läbilöögi- hemolüüsi korral võivad lisanduda erütrotsüütide transfusiooniga seotud koodid.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Sama, kuid sagedamini tingituna ravimi manustamise skeemist.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste</i>	Ravulizumab asendab täiskasvanud patsientidele osutatava raviteenuse täielikult.  <18 a. patsientide raviks on jätkuvalt vajalik

<p><i>koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>eculizumabi kättesaadavus.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Kahele ekulizumabiga ravi saavale patsiendile lisandub kaks patsienti, kes praegu saavad ravulizumabi ravimuuringu raames. Edaspidi lisandub uusi juhtusid vastavalt kliinilisele vajadusele.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u> <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Vähemalt kaks nädalat enne ravi alustamist ravulizumabiga tuleb patsiendi vaktsineerida meningokoki vastu (nelikvaktsiin A, C, W ja Y serogrupp ja eraldi serogrupp B vastane). Korduv vaktsineerimine on vajalik 3- 5 aasta pärast.</p> <p>Kui patsiendi kliiniline seisund ei võimalda oodata kahte nädalat e. ravi alustamine ravulizumabiga on vajalik kohe, siis manustatakse vaktsineerimise järgselt profülaktilist antibakteriaalset ravimit (penitsilliin) vähemalt kahe nädala vältel.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u> <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Sama mis p10.5</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab</p>	

<p>teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	Ei ole
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	-

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Farmakoökonomiline analüüs näitab, et pikaajalisel kasutamisel on tulenevalt taotletava ravimi manustamiskordade väiksemast arvust kulud ravulizumabile väiksemad võrreldes ekulizumabiga (11).

Täpsema analüüsi ja selgituse saamiseks palun pöörduda müügiloa hoidja poole.

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>7</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>8</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue*

<sup>7</sup> Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

<sup>8</sup> Kättesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)



<p><i>ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“; tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;</i> <i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i> <i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p><b>Tegemist on potentsiaalselt elupäästva raviga. Patsiendi omaosalus ei ole asjakohane.</b></p>		

--

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Teenuse osutamisel piirkondliku haigla erialakompetentsi omavas keskses ei ole väärkasutamine tõenäoline
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Ei ole tõenäoline
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Puudub
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Diagnoosimine ja ravi korraldamine on hematoloogide pädevuses	

<b>13. Kasutatud kirjandus</b>

1. Röth A, Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. Eur J Haematol, 2018 Jul;101(1):3-11.
2. Jalbert J, Epidemiology of PNH and Real- World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US, Blood, 2019 Nov; 134
3. Shah N, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, 2020 Aug; StatPearls Publishing
4. Patriquin CJ, How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry, Eur J Haematol, 2019; 102:36-52
5. Röth A, Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: result of 2 phase 1b/2 studies, Blood Advances, 2018 Sep; 2(17)
6. Lee JW, Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naïve to complement inhibitors: the 301 study, Blood, 2019 Feb; 133(6): 530- 539
7. Kulasekararaj AG, Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5- inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study, Blood, 2019 Feb; 133(6): 540- 549
8. Stern R, Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Ther Adv Hematol, 2019; 10:1-11
9. Peipert JD, Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Plos One, 2020 Sep
10. [Utomiris | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ulitomiris)
11. O'Connell T, Cost- Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PharmacoEconomics 2020; 38: 981-994

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2020
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Iige Viigimaa</i>  <i>allkirjastatud digitaalselt</i>