

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi ravulizumabiga või ekulizumabiga, 1 viaal
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	Taotlus nr 1453
Kuupäev	13. mai 2021

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitusel tehtud.

Kommentaar:

Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus Ravulizumab on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks:

-hemolüüsiga patsientidel, kelle kliiniline sümptom (kliinilised sümptomid) näitas(id) haiguse kõrget aktiivsust;

-patsientidel, kes on pärast ravi ekulizumabiga vähemalt viimase 6 kuu jooksul kliiniliselt stabiilsed.

Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus on õige, asjakohane ja põhjendatud Eesti oludes, kuna ravulizumabi manustamisintervall (8 nädala järel) on tunduvalt harem ja seega ka patsientide poolt eelistatum võrreldes ekulizumabiga (manustamisintervall 2 nädala järel).

Taotluse punktis 2.4 on märgitud, et taotluse eesmärgiks on asendada täiskasvanud PNH-ga patsientide ravi ekulizumab ravulizumabiga. Arvan, et on õige jätta taotlusse võimalus kasutada täiskasvanud PNH patsientidele nii ekulizumabi kui ravulizumabi, kuna kui peaksid tekkima probleemid taluvuse ja/või efektiivsusega, siis saaks preparaati vahetada.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Hinnatakse, kas esitatud haiguse või terviseseisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

Kommentaar:

Paroksüsmaalse nokturnaalse hemoglobiinuuria (PNH) kui haiguse iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane. Kirjeldatud on haiguse harva esinemissagedust, patogeneesi, sümptomatoloogiat ja elulemust enne ja pärast komplementi inhibeerivate ravimite kasutuselevõttu.

Lisan täpsustuse haiguse mõiste ja klassifitseerimise kohta.

PNH on oma nime saanud sellest, et PNH klassikaline sümptom on perioodiline järsk hommikuse uriini punaseks (tumedaks) värvumine. Hommikune punane uriini värvus tekib erütrotsüütide lagunemisel ning hemoglobiini ja hemosideriini, mis uriinile punase värvuse annavad, sattumisest uriini. Kuna uriin on hommikuti kõige kontsentreeritud, siis on just hommikuti uriini punane värvus kõige enam väljendunud. Punast uriini esineb umbes pooltel PNH patsientidest.

PNH iseloomustab triaad: hemolüüs, tromboos ja lüüdi funktsiooni häirumine. Nagu esitatud taotluses on välja toodud, on patsientide kliiniline pilt väga variaabelne.

25% juhtudest naistel diagnoositakse rasedatel. Neil on kõrge risk tromboosi tekkele.

Paroksüsmaalne nokturnaalne hemoglobiinuuria on ainus hemolüütiline aneemia, mis on põhjustatud omandatud rakumembraani defektist. PNH võib olla nii primaarne kui ka teiste lüüdi haiguste (nagu aplastiline aneemia, müelodüsplastiline sündroom) puhune (sekundaarne PNH). Lisaks esineb ka subkliiniline PNH, mille korral leitakse muutused voolutsütomeetrilisel uuringul, aga puuduvad hemolüüsi tunnused. Aplastilise aneemia patsiente tuleb vähemalt 1 x aastas skriinida PNH klooni suhtes. PNH tekib 20-30% aplastilise aneemia patsientidel peale immunosupressiivset ravi (antitümotsüütglobuliini ja tsüklosporiiniga).

PNH analüüsi teostab Eestis kõikidele patsientidele SA TÜK Immuunanalüüsi labor

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

Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus¹, täpsus², spetsiifilisus³, tundlikkus⁴ ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.

Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kuju koos viidetega allikatele:

¹ Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

² Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellele uuritavat haigust ei ole

³ Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

⁴ Uuringu tundlikkus (sensitivity) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

Kommentaar:

Taotluses on esitatud kaks III faasi kliinilist uuringut: ALXN1210-PNH-301 (1) ja ALXN1210-PNH-302 (2), mis on esitatud taotluse kontekstis asjakohased ja millede tulemused on usaldusväärsed. Mõlemad kliinilised uuringud olid mitmekeskuselised, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollgrupiga.

Uuringu 301 eesmärk oli demonstreerida, et ravulizumab ei ole ekulizumabist halvem täiskasvanud PNH patsientidel, keda ei ole eelnevalt ravitud komplemendi inhibiitor raviga ning ALXN1210-PNH-302 uuringul oli sarnane eesmärk: tõestada, et ravi tulemused ravulizumabiga eelnevalt komplemendi inhibiitoriga (ekulizumab) ravi saanud patsientidel ei ole halvemad.

Uuring ALXN1210-PNH-301 (NCT02946463, EudraCT 2016-002025-11, CHAMPION-301).

Uuring hõlmas 4 nädalase skriiningperioodi, 26 nädalase esmase hindamisperioodi (1:1 ravulizumab/ekulizumab) ja avatud ekstensiooniperioodi (peale 26 nädalat). Ekstensiooniperioodil patsiendid, kes said algselt ravulizumabi, jätkasid sellega. Patsiendid, kes olid saanud ekulizumabi, lülitati ümber ravulizumabile.

Käesolevas taotluses on toodud andmed esimese 26 ravinädala kohta. Lisaks on publitseeritud antud uuringu andmed 52 nädalase (1 aasta) ravi tulemuste kohta (3). Uuringusse kaasati 123 keskusest 25 riigist 246 PNH patsienti, kes ei olnud eelnevalt saanud komplemendi inhibiitoriga ravi. Patsiendid jagunesid 2 ravirühma: ravulizumab (N=125) ja ekulizumab (N=121)

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid:

- 1) vere ülekande vältimine
- 2) hemolüüs otseselt mõõdetuna LDH taseme normaliseerumisena

Ravulizumab ei olnud ekulizumabist halvem mõlema esmase tulemusnäitaja osas, olles parema tulemusega mõlema esmase tulemusnäitaja osas. Uuring näitas paremat tulemust vere ülekande vältimise osas: 92 patsiendil 125-st (73,6%), kes said ravulizumabi ja 80 patsiendil 121-st (66,1%), kes said ekulizumabi. Tulemus näitas absoluutset erinevust 6,8% (95% CI, -4,66, 18,14); $P_{inf} < 0,0001$

LDH normaliseerumine toimus 53,6% ravulizumabi ja 49,4% ekulizumabi grupis, koefitsientide suhe võrreldes ravulizumabi ekulizumabiga oli 1,19 (95% CI, 0,8, 1,77, $P_{inf} < 0,0001$)

Uuringu teisesed tulemusnäitajad olid:

- 1) LDH taseme muutus protsentides ravieelsetega võrreldes
- 2) elukvaliteedi muutus (FACIT-Fatigue)
- 3) läbimurde hemolüüsiga patsientide osakaal
- 4) hemoglobiinisalduse stabiliseerumisega patsientide osakaal

Ravulizumab ei olnud halvem võrreldes ekulizumabiga nelja teisese tulemusnäitaja osas, andes eelise taas ravulizumabile

Gruppidevahelised erinevused:

- LDH taseme muutus % ravieelsega võrreldes oli -0,83 % (95% CI, -5,21, 3,56, $P_{inf} < 0,0001$)

- FACIT skoori muutus 0,67(95% CI, -1,21, 2,55, $P_{inf} < 0,0001$)

- Läbimurde hemolüüsiga patsientide osakaal oli madalam (4%) ravulizumabi ja kõrgem (10,7%) ekulizumabi grupis: erinevus -6,7%(95%CI, -14,21, 0,18, Pinf<0,0001).
- Hemoglobiinisisalduse stabiliseerumine toimus 68% ravulizumabi grupis võrreldes 64,5% ekulizumabi grupis, erinevus 2,9% (95% CI, -8,8, 14,64, Pinf<0,0001)

Kokkuvõtteks leiti uuringu tulemusena, et nii esmaste kui teiseste tulemusnäitajate osas ei ole ravulizumab halvem kui ekulizumab

Lisatud on ALXN1210-PNH-301 52 nädala (1 aasta) uuringute tulemused esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kohta (3). 124 patsienti jätkasid ravulizumabi ja 119 patsienti lülitus ekulizumabilt ravulizumabile. Ravulizumab-ravulizumab grupis 45,5% ja ekulizumab-ravulizumab harus 40,3% patsientidest saavutasid LDH taseme normaliseerumise, 76,6% ja 67,2% ei vajanud (vältisid) vere ülekannet. Läbimurde hemolüüs vähenes ekulizumab-ravulizumab grupis 10,7% 1,6%-le. 73,4% ja 65,5% patsientidest ravulizumab-ravulizumab ja ekulizumab-ravulizumab grupist saavutasid stabiilse hemoglobiini taseme. FACIT-Fatigue skoori paranemine ≥ 3 punkti toimus 64,5% ravulizumab-ravulizumab grupis ja 57,1% ekulizumab-ravulizumab grupis. Kõrvaltoimed olid võrreldavad mõlemas grupis ja vähenesid ajas. 1 aasta (52 nädalat) tulemused näitasid, et ravulizumab on püsivalt efektiivne, hästi talutav ning et ekulizumabi saavad patsiendid saab ohutult lülitada ravulizumab ravile

Uuring ALXN1210-PNH-302 (NCT05056040, EudraCT 2016-002026-36, CHAMPION 302). Esitatud taotluses on toodud andmed esimese 26 ravinädala kohta. Publitseeritud on lisaks andmed uuringu 52 nädalase ravi tulemuste kohta (4). Ka siin uuringus oli 4 nädalane skriiningperiood, 26 nädalane esmase raviperioodi (1:1 ravulizumab/ekulizumab) ja ekstensiooniperioodi (peale 26 nädalat).

Uuringusse hõlmati 49 keskusest 11 riigist 195 PNH patsienti, kes olid eelnevalt ekulizumabi saanud, patsiendid jagunesid 2 ravirühma vahel 1:1. 97 patsienti lülitusid ümber ravulizumabile ja 98 patsienti jätkasid ekulizumabi. Peale 26 nädalat ravulizumabi saanud patsiendid jätkasid sama ravimiga ja kõik patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ekulizumabi, lülitati ümber ravulizumabile

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli hemolüüs, mida mõõdeti LDH taseme muutusena protsentides ravieelsega võrreldes

Teisesed tulemusnäitajad olid läbimurde hemolüüsiga patsientide osakaal, elukvaliteet (FACIT-Fatigue skoor), vere ülekannete vältimine, stabiliseerunud hemoglobiinisisaldusega patsientide osakaal

Uuring näitas, et ravulizumab ei olnud halvem ekulizumabist kõikide tulemusnäitajate osas)

26 esmase ravinädala andmetel toimus esmase tulemusnäitaja LDH taseme muutus – diferents 9,21% (95% CI -0,42 kuni 18,84, p=0,058), ravulizumabi grupis vähenes LDH tase 0,82% ja ekulizumabi grupis suurenes 8,39%, raviefekt 9,21% (95% CI, -0,42 kuni 18,8%) Pinf <0,0006

26 ravinädala nelja teiseste tulemusnäitajate osas olid resultaadid:

-ühelgi patsiendil ravulizumabi grupis ei tekkinud läbimurde hemolüüsi, erinevalt ekulizumabist 5 patsiendil (5,1%) - erinevus 5,1% (95% CI, -8,89% kuni 18,99%) Pinf <0,0004

-FACIT-Fatigue skoori muutus ≥ 3 oli sarnane mõlemas grupis ravulizumab (37,1%) vs ekulizumab (33,7%)(diferents 1,47 (95% CI, -0,21 kuni 3,15)

-transfusioonide vältimine: 87,6% ravulizumabi ja 82,7% ekulizumabi saanud patsientidest ei vajanud (vältisid) vere ülekannet; erinevus 5,5% (95% CI, -4,27% kuni 15,68%) $P_{inf} < 0,0001$

-hemoglobiini stabiliseerumine toimus 76,3% ravulizumabi ja 75,5% ekulizumabi saanud patsientidest; diferents 1,4 % (95% CI, -10,41% kuni 13,31%) $P_{inf} < 0,0005$

Lisaks on publitseeritud uuringu ALXN1210-PNH-302 52 nädala tulemused (4). 1 aasta (52 nädala) järel näitasid mõlema uuringuharu patsiendid püsivat ravivastust võrreldes LDH algväärtusega uuringu alguses. LDH tase tõusis 8,8% (29%) ravulizumab-ravulizumab grupis ja 5,8% (27%) ekulizumab-ravulizumab harus.

Neljal patsiendil (nendest 3 ravulizumab-ravulizumab ja 1 ekulizumab-ravulizumab rühmas) tekkis läbimurde hemolüüs.

Ekstensiooniperioodil vältisid vere ülekannet 86,5% ravulizumab-ravulizumab grupis ja 83,2% ekulizumab-ravulizumab grupis ja hemoglobiini tase püsis stabiilsena mõlemas grupis 81,2% ja 81,1%

FACIT-Fatigue skoor oli sarnane 26 ja 52 ravinädalal 44,1 ja 43,3 ravulizumab-ravulizumab ja 41,5 ja 40,7 ekulizumab-ravulizumab grupis

Uuring näitas ravulizumabi mitte halvemat efektiivsust ja sarnast ohutusprofiili võrreldes ekulizumabiga ning et PNH patsiendid võib ohutult lülitada ekulizumabilt ravulizumabile

Uuringute tulemusnäitajate numbrilised väärtused, usaldusintervalli andmed ja p-value on korrektsed, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Kommentaar:

Taotluses esitatud andmed ravi võimalike kõrvaltoimete kohta on asjakohased. Sagedasemad ja harvemini esinevad ravulizumabi kõrvaltoimed on taotluses ära toodud.

Samuti on viidatud ravulizumabi ravi ajal kõrgeks tõusnud riskile meningokokkinfektsioonide tekkele ja vaksineerimise vajadusele

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Kommentaar:

Puudub informatsioon teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas.

Ülalpool toodud kahe kliinilise uuringu (ALXN1210-PNH-301 ja ALXN1210-PNH-302) andmed peegeldavad ravi tulemuslikkust ja ohutust

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervise seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.

Kommentaar:

Alternatiiv 396R paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi ekulizumabiga, 1 vial on kohane ning on käsitletav tavapraktikana.

Eestis saavad PNH patsiendid ravi ekulizumabiga, mille poolestusaeg on 4 x lühem ja manustamisintervall 4 x sagedasem.

Taotletava teenuse kasutamine võimaldab parandada patsientide elukvaliteeti vähendades nende ravikoormust. Välja on toodud välja patsientide selge eelistus ravulizumabi osas (6).

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

Hinnatakse, kas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Vajadusel esitatakse omapoolsed viited ravijuhistele.

Kommentaar:

Seni on kasutatud PNH patsientidel kompleменти inhibeeriva ravina põhiliselt ekulizumabi
Puuduvad andmed ravulizumabi kasutamise kohta Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.

Kommentaar:

Taotluses on esitatatud asjakohased ja õiged andmed vajalike ettevalmistavate tegevuste, ravimi väljastamise ja manustamise kohta.

Raviskeem on taotluses toodud uuringu ALXN1210-PNH-301 uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjelduse punkti 4.2.2 juures

Ravulizumabi manustamise skeem: soovituslik ravulizumabi doseerimise skeem sisaldab algset laadimisdoozi, millele järgneb säilitusravi. Ravimi doosid arvutatakse patsiendi kehakaalu alusel. Täiskasvanutel manustatakse säilitusravi ravulizumabiga iga 8 nädala järel, alustades 2 nädalat peale algset laadimisdoozi manustamist.

Patsientidel, kes lülituvad ekulizumabilt ravulizumabile, manustatakse esimene laadimisdooz 2 nädalat peale viimast ekulizumabi infusiooni ja seejärel säilitusravi doosid manustatakse iga 8 nädala järel

Ravulizumabi manustamine patsiendi kehakaalu alusel:

Patsiendi kaal (kg)	Laadimisdooz (mg)	Säilitusravi doos	Doseerimisintervall
≥40 kuni <60	2400	3000	Iga 8 nädala järel
≥60 kuni <100	2700	3300	Iga 8 nädala järel
≥100	3000	3600	Iga 8 nädala järel

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Kommentaar:

Tervishoiuteenuse osutaja, tüüp, eriala, tervishoiuteenuse osutamise kordade arv aastas ning kommentaarid personali väljaõppe ja teenuseosutaja valmisoleku kohta on taotluses esitatud asjakohaselt ja ammendavalt.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Kommentaar:

Andmed teenuse osutamise kogemuse ja ravi tulemuste kohta Eestis kliinilise uuringu ALXN1210-PNH-301 raames on esitatud korrektselt ja asjakohaselt

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

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.

Kommentaar:

Andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed

Kuna tegu on harvikaigusega, siis on keeruline ennustada uute haigusjuhtude lisandumist. Patsiendid, kes praegu ravi saavad on lisandunud pikema aja jooksul.

Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine SA PERH ja SA TÜK vahel on esitatud korrektselt

Taotluses esitatud prognoos patsientide arvu kohta PERH-s 1 aastal 4 isikut, 6 ravijuhtu isiku kohta, teenuse esitamise kordade arv aastas kokku on märgitud 2064 viaali, ent õige teenuse osutamise kordade arv aastas kokku nelja patsiendi kohta (9.2.4) viaalide arv peaks olema 264 viaali (mitte 2064 viaali nagu taotluses märgitud)

Ravulizumab 1 viaal = 300 mg, keskmine patsient kaaluga 70 kg vajab aldoosiks 2700 mg (9 viaali) ja säilitusraviks iga 8 nädala järel 3300 mg (11 viaali). Neljale patsiendile kulub aastas kuue manustamiskorra (11 viaalix6=66 viaali) puhul 264 viaali (4x 66 viaali=264 viaali).

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

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.

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

Kommentaar:

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

Arvan, et ka >18 aastastel patsientidel peaks jääma võimalus kasutada ekulizumabi

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

Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades 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;

2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;

3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Kommentaar:

Teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste odavamate meetoditega, kuna komplemendi inhibiitorite kasutamine parandab oluliselt PNH ravitulemusi võimaldades sarnast elulemust tavapopulatsiooniga, mis varasema sümptomaatilise raviga ei olnud võimalik.

Patsientide omaosalus ei ole põhjendatud

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.

Kommentaar:

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased, puudub võimalus teenuse väär- ja liigkasutamiseks

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.

Kommentaar:

Puudub patsiendi isikupära mõju ravi tulemustele

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.

Kommentaar:

Diagnoosimine ja ravi korraldamine on hematoloogide pädevuses

17. Kokkuvõte

Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnev informatsioon. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

Kommentaar:

Teenuse hüvitamist taotletakse järgmisel näidustusel: paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi ravulizumabiga või ekulizumabiga, 1 viaal. Seni on PNH patsientidel Eestis kasutusel olnud 396R paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi ekulizumabiga, 1 viaal. Taotluse eesmärgiks on laiendada PNH patsientide ravi võimalusi, eesmärgiga kasutada lisaks ekulizumabile ka ravulizumabi.

III faasi PNH uuringutes näitas ravulizumab efektiivsust nii eelnevalt komplemendi inhibiitoriga ravitud kui ravimata patsientidel, olles ekulizumabiga võrreldes mitte halvem LDH normaliseerumise, vereülekandest hoidumise, läbimurde hemolüüsi ja hemoglobiini stabiliseerumise aspektist.

Ravulizumabi manustamine iga 8 nädala järel võrreldes ekulizumabi manustamisega iga 2 nädala järel ei ole näidanud taotluses esitatud III faasi uuringutes halvemaid tulemusi nii esmaste kui teiseste tulemusnäitajate osas tagades terminaalse komplemendi kohese, täieliku ja püsiva pärssumise ning ekulizumabiga sarnase ohtusprofiili. Uuringud näitasid, et patsiendid võib ohutult lülitada ekulizumabilt ravulizumabile.

Patsientide ja tervishoiusüsteemi perspektiivist vähendab ravulizumabi neli korda harvem doseerimisintervall patsientide ravikoormust ja tervishoiuressursside kasutamist ning annab patsientidele parema elukvaliteedi. Ekulizumabi annustamiskeem (iga 2 nädala järel) vajab sagedasemat ravil käimist ja see võib mõjutada raviskeemi jälgimist patsientidel, kes ei saa ravil käia iga 2 nädala järel. Patsiendid eelistavad selgelt harvemat manustamisintervalli

Taotletavat teenust osutatakse piirkondlikes haiglates (SA TÜK, SA PERH) hematoloogia erialal, kus on olemas eelnev kogemus ja valmisolek tervishoiuteenuse osutamiseks.

18. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viited esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7),595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

- (1) 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. doi: 10.1182/blood-2018-09-876136. Epub 2018 Dec 3.
- (2) Kulasekararaj AG. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*, 2019 Feb; 133(6): 540-549. doi: 10.1182/blood-2018-09-876805. Epub 2018 Dec 3.
- (3) Schrezenmeier H. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Therapeutic Advances in Hematology*, 2020, Vol 11, 1-14. doi: 10.1177/2040620720966137. eCollection 2020.
- (4) Kulasekararaj AG. One-year outcomes from a phase 3 randomised trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *European J Haematol*. 2021;106: 389-397. doi: 10.1111/ejh.13564. Epub 2021 Jan 3.
- (5) Ultomiris, INN-ravulizumab - European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf
- (6) 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; 15(9). doi: 10.1371/journal.pone.0237497

