

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	nr 1453 „Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi ravulizumabiga või ekulizumabiga, 1 vial“.
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkanalil hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	Nr 1453
Kuupäev	06.05.2021

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.(1-3)

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

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>	Taotluses esitatud tervishoiuteenuse kohta on tehtud kaks suuremat uuringut. Esitatud andmed on asjakohased ja korrektsed.(4, 5)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Kirjeldus on korrektne ja usaldusväärne
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Ecuzimabi kasutatakse nii laste- kui täiskasvanute patsientide ravis. Ravimit manustatakse 2 nädala tagant infusioonina (6). Taotluses esitatud kirjeldus on korrektne.
Uuringu pikkus	Uuringu pikkus on refereeritud korrektset.
Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Mõlema äratoodud uuringu esmased tulemusnäitajad on korrektsed
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Ravulizumab ei olnud üheski tulemusnäitaja osas halvem: 1. Uuringus 301 transfusioonide vältimine oli 73,6% ravulizumabi rühmas ja

	<p>66,1% eculizumabi rühmas, rühmadevahelune erinevus 6,8% (95% CI, -4.66, 18.14; $P_{inf} < .0001$). LDH normaliseerumine oli 53,6% ja 49,4% vastavalt. Kohandatud OR 1,19 (95% CI, -4.66, 18.14; $P_{inf} < .0001$)</p> <p>2. Uuringus 302 esmaseks tulemusnäitajaks oli LDH taseme muutus: ravulizumabi rühmas see vähenes 0,82% ning suurenes 8,39% eculizumabi rühmas</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>1. Läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaalu mõõtmine: ei esinenud ravulizumabi rühmas (vs 5,1% eculizumabi rühmas), [95% CI, -8.89% to 18.99%, $P_{inf} < .0004$) uuringus 301; 4,0% vs 10,7% (erinevus -6.7% [95% CI, -14.21, 0.18]; $P_{inf} < .0001$) uuringus 302</p> <p>2. Vereülekannete vajaduse vähenemine (äratoodud 4.2.6 punktis)</p> <p>3. Elukvaliteedi hindamine / muutus Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue score: 7,07% vs 6,4% ,(erinevus 0.67 (95% CI, -1.21, 2.55; $P_{inf} < .0001$) uuringus 301. Uuringus 302 oli vastavad näitajad 2,0% ja 0,54% (erinevus 1.47 [95% CI, -0.21 to 3.15], $P_{inf} < .0001$)</p> <p>4. Hemoglobiini taseme stabiliseerumine: uuringus 301 ravulizumabi rühmas 68% ja eculizumabi rühmas 64,5% (erinevus 2.9% [95% CI, -8.80, 14.64; $P_{inf} < .0001$])</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Ravulizumab ei olnud üheski tulemusnäitaja osas halvem, andmed on korrektsed</p>

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta, vastavalt ravimpreparaadi ravimiomaduste kokkuvõttele ning kliinilistes uuringutes refereeritud võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kirjeldusele. (4-6)

Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja

asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiiv on kohane ning käsitletav antud tervise seisundi raviks tavapraktikana / standardravina. tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne.

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

Taotluses esitatud ravimpreparaat on saanud võrdlemisi hiljuti aktsepteeritud EMA poolt, riiklikes publitseeritud ravijuhistes see veel kajastatud ei ole. (8-9)

7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Vajalike tegevuste kirjeldus on korrektne ja usaldusväärne.

8. Tingimused ja teenuse osutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Andmed on asjakohased ja ammendavad.

9. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis. Kuna kõik seni diagnoositud PNH patsiendid on ravil / jälgimisel PERHis, on raske ette palneerida TÜKi vajadust antud tervishoiuteenuses, kuid arvestades seisundi eluohtlikkust, valmisolek ja võimalus teenuse osutamises peab olema tagatud.

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

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga.

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

Tegemist on potentsiaalselt elupäästva raviga. Patsiendi omaosalus ei ole asjakohane

13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Andmed on õiged..

14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Esitatud andmed on õiged.

15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Esitatud andmed on õiged.

16. Kokkuvõte

Esiatud taotluse eesmärk on asendada täiskasvanute PNH patsientide ravi ravulizumabiga. Taotletava preparaadi poolestusaeg on pikem ning ravimi manustamise intervall on pikem (2 vs 8 nädalat). Eculizumab ravi võimalus peab säilima <18-aastaste patsientide raviks. Kahes III faasi kliinilises uuringus mõlemad preparaadid olid efektiivsed. Farmaköökonomiliselt on tõestatud ravulizumabi kasutamise kulu-tõhusus.

Kohaldamine on hematoloogide pädevuses.

17. Kasutatud kirjandus

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. Jong Wook Lee et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood 2019 Feb 7;133(6):530-539. [10.1182/blood-2018-09-876136](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136)
5. Austin G. Kulasekararaj . Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study . Blood (2019) 133 (6): 540–549. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805>
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_et.pdf
7. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_et.pdf
8. Alashkar et al. No evidence for hypogammaglobulinemia in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) chronically treated with ravulizumab. PlosOne,2020 March 27
9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230869>
10. Ravulizumab: First Global Approval . Drugs 2019 [10.1007/s40265-019-01068-2](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01068-2)

11. O'Connell T, Cost- Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, *PharmacoEconomics* 2020; 38: 981-994