

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Dabigatraani toime spetsiifiline blokeerimine idarucizumabiga (Praxbind)
Taotluse number	1299
Kuupäev	04.06.2018

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses nimetatud idarutsizumabi näidustus dabigatraani toime kiireks ja täielikuks blokeerimiseks on asjakohane ja põhjendatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluse punktis 3.3 REVERSE AD uuringule viitav haigusseisundi iseloomustus võiks olla täpsem kuna jääb ebaselgeks, kuidas eristada eluohtlikku või muul moel püsivat tervisekahjustust esilekutsuvat verejooksu sellistest, mis kohest NOAC-ide toime lõpetamist ei nõua. (1) Kuna dabigatraani toime möödub iseeneslikult 2-3 ööpäevaga, võiks ka erakorralise operatsiooni definitsioon viidata operatsiooni/invasiivse protseduuri kiireloomulisusele. RELY uuringu tulemustest tuletatud levimus 50-60 pt./aastas on adekvaatne.

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

Tõenduspõhisus on toetatud 1-faasi farmakokineetiliste ja -dünaamiliste uuringutega vabatahtlikel ning ühe avatud kontrollrühmata uuringuga- REVERSE AD. Viimati mainitud uuringu interpreteerimine on võimalik üksnes surrogaat tulemusnäitajate põhjal kuna uuringus puudus kontrollrühm. Primaarsete tulemusnäitajate analüüs viitab ravimi efektiivsusele ja olulisusele.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi	
Uuringu pikkus	
Esmase tulemusnäitaja	
4.2.6. Esmase tulemusnäitaja tulemus	

4.2.7 Teised tulemusnäitajad	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Randomiseeritud uuringus REVERSE AD esitatud andmed tüsistuste kohta viitavad asjaolule, et nii tõsised kui sagedamini esinevad kõrvalkaldded tulenesid antitrombootilise ravi peatamisest ja hetke akuutsest terviseseisundist. Ravimi manustamise järgselt esines üksikutel juhtudel antikehade teket ning ühel juhul hüpotensioon, mida võis kindlalt seostada vaid idarucizumabi manustamisele järgnenud anafülaktilise reaktsioonina. Vaid ühel haigel esines 72 tunnise jälgimisperioodi jooksul trombembooliline tüsistus. Taotluses esitatud napid andmed idarucizumabi ohutuse kohta on mõistetavad kuna tegemist on dabigatraani siduva antikehaga, mitte organismi ennast farmakoloogiliselt mõjutava ravimiga. On võimalik dabigatraanist põhjustatud hüübimisaegade taaspikenemine idarucizumabi lühema toimeaja tõttu võrrelduna dabigatraaniga. (2,3,4)

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kasutuskogemust on taotluses vähe kirjeldatud. Põhjuseks asjaolu, et kirjandus piirdub ülevaateartiklite ja juhukirjeldustega. Tagasivaatav mitmekeskuseline kohort-uuring, kus analüüsiti DOAC ravi saanud isheemilise või hemorraagilise ajuinsuldi haigete käsitlust, tuvastati 31 patsienti, kes said idarucizumabi. Kokkuvõttes nendivad autorid, et idarucizumab võib olla näidustatud vähendamaks hematoomi kasvu ja viimaks läbi trombolüüsi. Viimasel oli selge kliiniline efekt haigete paremale neuroloogilisele taastumisele. (5)

Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Esitatud alternatiivsed raviviisid on kliinilises praktikas kasutatavad, kuid randomiseeritud uuringud, kus neid võrreldaks taotletava teenusega puuduvad. Alternatiivsete teenuste kasutamise puhul taotletava teenuse näidustusel ei ole tegemist tavapraktikaga. Taotletava teenuse oodatavad tervisetulemused siinkohal esitatud ei ole. Uuringus, kus hinnati dabigatraani eemaldamist dialüüsiraviga seitsmel hemorraagiaga või operatsiooni ootel patsiendil leiti, et efektiivsem on teha seda IHD meetodil (võrrelduna CRRT-ga) ning et efekt ravitulemusele on ebaselge. (6) Aktiveeritud protrombiin kui alternatiiv ei ole Eestis teenusena registreeritud. Prospektiivne uuring 32-l verejooksu patsiendil hindas aPCC efekti heaks 64%-l ja keskmiseks 36%-l juhtudest. Uuring lõpetati ennetähtaegselt. (7)

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

Viidatud juhendid on asjakohased ning idarucizumabi kasutussoovitused samadel näidustusel, mida kirjeldab taotleja. Ei ole kirjeldatud soovitus ega tõenduspõhisuse aste. Lisatud viide ravijuhisele, mida taotlus ei sisalda (8) ning mis samuti võtab idarucizumabi soovitus tugevuse kokku terminiga „recommend“.

7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Tegevuste kirjeldus on ebapiisav. Taotleja peaks täpsemalt kirjeldama meetodeid vältimaks vale- või ülekasutust. (9) Esitatud mahud on reaalsed.

8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks. Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

8.1. Tervishoiuteenuse osutaja.

Soovitan piirata kasutuse regionaal- ja keskhaiglates.

8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

8.3. Raviarve eriala

8.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ei ole defineeritav ega vajalik.

8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

8.6. Teenuseosutaja valmisolek

9. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Esitatud andmed teenuse kasutamise kohta Eestis on korrektsed.

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

Prognoos teenuse arvu kohta on adekvaatne ja kasutuskordade arv ühe ravijuhu kohta asjakohane.

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

11.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule. Vastus korrektne.

11.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Vastus korrektne.

11.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Teenuskoodi 4093 ja teenuste „Värskelt külmutatud plasma“ ja „Krüopretsipitaat“ asendus üksikutel juhtudel on võimalik.

11.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Vastus küsimusele ligikaudne.

11.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Vastus korrektne.

11.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Vastus korrektne.

11.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele. Vastus küsimusele ligikaudne.

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

Lähtudes § 31 lõikes 3 sätestatust ei ole omaosalus kohandatav.

- 1) *Ei ole*
- 2) *Ei ole*
- 3) *Ei ole valmis.*

13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Hindaja poolt on eelpool juba mainitud soovitus taotlejal täpsustada, kus asutuse siseselt asub idarucizumab ja kellel on õigus seda manustada.

14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotleja vastus asjakohane.

15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotleja on õigesti ära märkinud absoluutse tingimuse, milleks on dabigatraani eelnev kasutamine. Hindaja poolt soovitan piirduda kasutusloaga regionaal- ja keskhaiglates.

16. Kokkuvõte

Teenust taodeldakse NOAC-ide kasutajatele, kellel esineb hüübimishäirest põhjustatud kontrollimatu verekaotus ning olukorras, kus verekaotus küll puudub, kuid ees seisab invasiivne menetlus, mille käigus ohtliku ja kontrollimatu verekaotuse tekkimine on tõenäoline. Vajalik on omandatud hüübimishäirele viitav RHK kood. Vaatamata halvasti kirjeldatud tõenduspõhisusele on teenuse lisamine muutmine mõistlik kuna ravim idarucizumab on tõhus ja ohutu talle spetsiifiliselt omase afiinsuse tõttu dabigatraanile.

Teenus võiks olla piiratud piirkondlike ja keskhaiglate kasutusse ning soovitan asutustel kirjeldada, kuidas välditakse üle- ja väärkasutust (juhend).

17. Kasutatud kirjandus

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.

1. Mehran R et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium *Circulation*.2011;123:2736-2747
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
2. Ageno et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. *Anticoagulation Education Task Force White Paper; Thromb Haemost* 2016; 116
<http://dx.doi.org/10.1160/TH16-05-0363>
3. Glund S et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet*. 2016;
<http://dx.doi.org/10.1007/s40262-016-0417-0>
4. Norris S et al. Evaluation of the immunogenicity of the dabigatran reversal agent idarucizumab during Phase I studies; *British Journal of Clinical Pharmacology*. 83(8):1815-1825, 2017

5. Kermer P, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *International Journal of Stroke*. 12(4):383-391, 2017 06
6. Bouchard J et al. Comparison of intermittent and continuous extracorporeal treatments for the enhanced elimination of dabigatran. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53:156–163.
7. Schulman S et al. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: A prospective cohort study *Thrombosis Research*. 152:44-48, 2017 Apr.
8. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2015;24:1–41.
9. Ageno W et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations Anticoagulation Education Task Force White Paper. *Thromb Haemost* 2016; 116: <http://dx.doi.org/10.1160/TH16-05-0363>