

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Nefroloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	■
1.4 Taotleja e-posti aadress	Mai.rosenberg@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	ENS – dr. Mai Rosenberg
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	Telefon ■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Mai.Rosenberg@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	§ 59. Tervishoiuteenuste osutamisel kasutatav bioloogiline ravi Bioloogiline ravi ravulizumabiga (Ultomir) atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord
2.3. Taotluse eesmärk	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ 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“

Eesti Nefroloogide Selts koostöös Tartu Ülikooli õppejõududega koos vastutavad Eesti Vabariigis neeruhaigete s.h harvikaiguste kõrgetasemelise ravi eest. Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroom (aHUS) on harvaesinev haigus ning käesolevalt on saanud Eestis 2 haiget kallist eculizumab-ravi.

Käesoleva taotluse eesmärgiks on uue, odavama ravikomponendi lisamine raviteenuste loetelusse, mis samuti inhibeerib komplemendi kaskaadi – tegemist on ravulizumabiga, mille puhul kahjuks ei ole aga pika-aegseid randomiseeritud uuringuid. Neid ei ole ikka ka veel eculizumabi kohta, kuid siiski on selle ravimi kasutamine harvikaiguse, aHUS, korral on igati näidustatud, sest patogeneesimehhanismid on välja selgitatud, haigus tabab peamiselt noori inimesi ning eriti neid, kellel on leitud vastavad geenimutatsioonid. Harvikaiguste puhul on väga raske korraldada randomiseeritud pika-aegseid uuringuid. Paljud spetsialistid on arvamusel, et praegu, 21.sajandil vajame me tõendus põhiseid vastuseid palju kiiremini, kui seda võimaldavad pika-aegsed uuringud. Veelgi enam, tulenevalt aHUS kulust on kontrollgrupi moodustamine komplitseeritud ja ebaeetiline, sest haigus progresseerub kiiresti ja ravimata juhtudel lõpeb surmaga.

Põhjus taotluse tegemiseks:

Ultomiris on näidustatud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientide raviks, kehakaaluga 10 kg või rohkem ja keda ei ole varem ravitud komplemendi inhibiitoriga või kellel on saavutatud ravivastus vähemalt 3 kuud väldanud ravile ekulizumabiga. Tegu on eluohtliku haigusega, mille ravivõimalused on hetkel äärmiselt limiteeritud. Müügiloo hoidja soovib olemasoleva teenuskoodi alla lisada uue ravivõimaluse, et võimaldada aHUS patsiendile uusimat teraapiat.

Peamiseks eeliseks hetkel rahastatud ekulizumabi ees on harvem manustamine (üle 8 nädala) võrdlusena ekulizumab, mida tuleks manustada üle 2 nädala. See võimaldab vähendada patsiendi haigla külastuste arvu, kuna ravimit manustatakse haiglakeskonnas ning seeläbi hoida kokku tervishoiusüsteemi inimressurssi ning -aega. Teisalt on harvem manustamine sobilikum ka patsientidele, kes ei paikne ravikeskuste läheduses vaid kaugemal erinevates Eesti otsades. Samuti tuleb märkida, et ravimi nivoo püsib patsiendi veres stabiilsemana ning limiteerib kõikumisi. Oluline oleks võimaldada patsientidel kõige uuemat ja efektiivsemat ning tervishoiusüsteemi mittekoormavat ravi.

Informatsioon uuringutulemuste kohta on kokkuvõtvalt esitatud SPC punktis 5.1.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! 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.

Ravulizumab
brändinimi Ultomir,
ravimifirma Alexion
<https://www.ultomiris.com/Pdf/ULTOMIRIS-Med-Guide.pdf>)

Farmakoterapeutiline rühm:
immunosuppressandid, selektiivsed
immunosuppressandid, ATC-kood: L04AA43

Ravulizumab on monoklonaalne antikeha IgG_{2/4K}, mis seondub spetsiifiliselt komplemendi valguga C5, inhibeerides selle lõhestumist C5a-ks (proinflammatoorne anafülatoksiin) ja C5b-ks (komplemendi terminaalset kompleksi algatav

	<p>alaühik [C5b...9]) ning takistades C5b...9 tekkimist. Ravulizumab säilitab komplemendi aktiveerumise varased komponendid, mis on olulised mikroorganismide opsoneerimiseks ja immuunkomplekside kõrvaldamiseks.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p><i>D59.3 Hemolüütilis-ureemiline sündroom</i></p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (aHUS) on harv haigus, mis avaldub peamiselt lastel ja noortel inimestel. Levimuse kohta on suhteliselt vähe andmeid: Euroopas kuni 2,7-5,5 juhtu / 1 miljoni elaniku kohta aastas (Taylor et al. 2010).</p> <p>Harva esineva atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) kallihinnalist bioloogilist ravi eculizumabiga on käesolevalt on saanud Eestis 2 haiget, üks haige jätkab pidevat eculizumab-ravi, hetkel teisel haigel on ravi katkestatud piisava raviefekti saamise järgselt. Mõlemad haiged on nüüdseks saanud ka siirikneeru.</p> <p>aHUS puhul tekib sama-aegne mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia, trombotsütopeeni ja äge neerupuudulikkus. aHUS kliiniline pilt sarnaneb Shiga-toksiinist põhjustatud HUS-ga ning alati peab diferentsiaal-diagnostiliselt seda arvestama (George et al, 2014; UpToDate, Loirat et al, 2016).</p> <p>Tekkepõhjus teadmata, 70% juhtudest seotud geneetilise ja/või komplemendi süsteemi omandatud abnormsustega (Noris et al 2005, UpToDate). aHUS puhul on primaarselt tegemist komplemendi geeni(de) mutatsioonidega või autoatikehadega komplemendi faktor H vastu (CFH). Patogeneetiliselt aktiveerub komplemendi alternatiivne tee, mis põhjustabki vastava kliinilise sümptomatoloogia. Niisiis, aHUS on harv geneetiline haigus, mis põhjustab vitaalsete organite progresseeruvat kahjustust: ajuinsult, südameinfarkt, neerupuudulikkus, surm.</p> <p>Ravi osas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuni lähiminevikuni ravi puudus • Prognoos oli halb, suremus esmahaigestumisel 8%, ellujäänutest ~50% arenes lõppstaadiumi neerupuudulikkus 3 a. jooksul • Neerusiirikus oli taasteke 50-80% 2 a. jooksul <p>Tänapäevane uus ravi: komplemendi inhibiitor – Eculizumab ja lisandunud nüüd ka Ravulizumab</p> <p>(Allikas: Rondeau E et al Kidney Int 2020; Niaudet et al.; UpToDate, 25 May, 2020).</p>	

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Otsingu märksõnad olid: „Ravulizumab and atypical hemolytic uremic syndrome“, „eculizumab AND „atypical hemolytic uremic syndrome“

Valikukriteeriumiks olid täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid. Otsingu tulemusel

leiti vastavalt Ravulizumabi kohta 9 artiklit ning Eculizumabi kohta 621 artiklit, milledest valdav osa olid juhupõhised artiklid ning juhupõhiste artiklite ning kirjanduse ülevaated.

Ravulizumab

1. Rondeau et al „**The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment**“ *Kidney Int* 2020 Jun;97(6):1287-1296.doi: 10.1016/j.kint.2020.01.035. Epub 2020 Mar 6.
2. Schrezenmeier H et al „**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**“ *Ther Adv Hematol* 2020 Oct 24;11:2040620720966137. doi: 10.1177/2040620720966137.
3. McKeage K.**Ravulizumab: First Global Approval.***Drugs.* 2019 Feb;79(3):347-352. doi: 10.1007/s40265-019-01068-2.
4. Menne J“**Is ravulizumab the new treatment of choice for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)?**“ *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1106-1108. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.011.
5. Wang Y, et al „**A US cost-minimization model comparing ravulizumab versus eculizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome**“ *J Med Econ.* 2020 Nov 10:1-13. doi: 10.1080/13696998.2020.1831519. Online ahead of print.
6. Chung C „**New Therapeutic Targets and Treatment Options for Thrombotic Microangiopathy: Caplacizumab and Ravulizumab**“ *Ann Pharmacother.* 2020 Jul 25:1060028020941852. doi: 10.1177/1060028020941852. Online ahead of print.
7. Tanaka K, „**The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab**“ *Pediatr Nephrol.* 2020 Oct 13. doi: 10.1007/s00467-020-04774-2.
8. Bernuy-Guevara C „**The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies**“ *Biomedicines* 2020 Sep 16;8(9):355. doi: 10.3390/biomedicines8090355.

Eculizumab

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/NEJMoa1208981.

Tegemist on Alexion Pharmaceuticals kliinilis uuringu, prospektiivse kohortuuringu publikatsiooniga. Uuringu eesmärgiks on hinnata eculizumabi ohtust ja efektiivsust atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi korral nendel juhtudel kui plasmaferees ei ole tulemuslik. Tegemist on mitterandomiseeritud (open-label, single arm) kliinilise uuringuga. (NCT00844545). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00844545> ClinicalTrials.gov numbers, NCT00844545 [adults] and NCT00844844 [adolescents]; C08-003 ClinicalTrials.gov numbers, NCT00838513 [adults] and NCT00844428 [adolescents])

2. Christoph Licht et al „**Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic**

uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies“,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424817/> Prospektiivne kohortuuring
(Alexion Pharmaceuticals)

3. Julien 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>
Ülevaade 28 haigusjuhupõhisest artiklist ning prospektiivne kohortuuring (viide 1, 2)
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> prospektiivne kohortuuring
5. Palma et al. **Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome.** *Blood Med.* 2016 Apr 12;7:39-72. doi: 10.2147/JBM.S36249. eCollection 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835139/> - MEDLINE otsingu põhine kirjanduse ülevaade, hindamaks eculizumabi tõendus põhisust, toimet ja ohutust (kokkuvõte: Recent consensus guidelines and our extensive review support that the drug has become the treatment of choice for patients of all ages with aHUS.“)

Ravijuhendeid, konsensusdokumendid

6. 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
7. NORD (The National Organization for Rare Disorders)
<http://nordphysicianguides.org/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-ahus/>
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/>
8. 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 doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781
<http://www.revistanefrologia.com/en-publicacion-nefrologia-articulo-an-update-for-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-diagnosis-treatment-a-X2013251413002681>

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel: metaanalüüse ei ole kummagi ravimi osas, leitud prospektiivseid kohortuuringuid; tegemist on harvikaigusega, mistõttu valdavalt leidub juhupõhiseid artikleid.

Kokkuvõte.

Pärast ravi ravulizumabiga täheldati nii komplemendi inhibiitoriga varem ravimata kui ka eculizumabiga ravitud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel III faasi uuringutes esimese infusiooni lõpuks seerumi vaba C5 kohest täielikku inhibeerimist (kontsentratsioon < 0,5 µg/ml), mis püsis kõigil patsientidel kogu 26-nädalase raviperioodi jooksul. Lisaks täheldati atüüpilise hemolüütilise-ureemilise sündroomiga täiskasvanud patsientidel ja lastel kohest ja täielikku seerumi vaba C5 inhibeerimist esimese infusiooni lõpuks ja kogu 26-nädalase raviperioodi jooksul.

Farmakodünaamilise vastuse ulatus ja kestus paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ja atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientidel oli ravulizumabi ekspositsioonist sõltuv. Vaba C5 sisaldused alla 0,5 µg/ml olid korrelatsioonis maksimaalse kontrolliga intravaskulaarse hemolüüsi üle ja terminaalse komplemendi täieliku inhibeerimisega.

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

Uuring atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga täiskasvanud patsientidel

Täiskasvanute uuring oli mitmekeskuseline, üherühmaline III faasi uuring, mis viidi läbi dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi komplemendi inhibiitoriga enne uuringus osalemist ning kellel esinesid trombootilise mikroangiopaatia (TMA) nähud. Uuring koosnes 26-nädalasest algsest hindamisperioodist ja patsiendid võisid jääda jätkuperioodi kuni 5 aastaks.

Kokku kaasati 58 dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsienti. Kaasamiskriteeriumite kohaselt jäid välja patsiendid, kellel oli trombootiline mikroangiopaatia trombotsütopeenilise purpura (TTP) või Shiga toksiiniga *Escherichia coli*'ga seotud hemolüütilis-ureemilise sündroomi (STEC-HUS) tõttu. Kaks patsienti jäeti välja täielikust analüüsikogumist STEC-HUS-i diagnoosi kinnitumise tõttu. 93% patsientidest esinesid neeruvälised sümptomid (kardiovaskulaarsed, pulmonaarsed, kesknärvisüsteemi, seedetrakti, naha, lihas-luustiku sümptomid) või atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi sümptomid enne ravi alustamist.

Tabelis 8 on toodud uuringusse ALXN1210-aHUS-311 kaasatud 56 täiskasvanud patsiendi demograafilised ja ravieelsed andmed, mis moodustasid täieliku analüüsikogumi.

Tabel 8. Ravieelsed andmed täiskasvanute uuringus

Parameeter	Andmed	Ravulizumab (N = 56)
Vanus (aastates) esimese infusiooni saamisel	Keskmine (SD) Min, max	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Sugu	n (%)	19 (33,9)
Rass ^a	n (%)	
Aasia		15 (26,8)
Valge		29 (51,8)
Muu		12 (21,4)
Transplantatsioon anamneesis	n (%)	8 (14,3)
Trombotsüüdid (10 ⁹ /l) veres	n Mediaan (min, max)	56 95,25 (18, 473)
Hemoglobiin (g/l) veres	n Mediaan (min, max)	56 85,00 (60,5, 140)

	LDH (U/l) seerumis	n Mediaan (min, max)	56 508,00 (229,5, 3249)				
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Mediaan (min, max)	55 10,00 (4, 80)				
	Dialüüsil patsiendid	N (%)	29 (51,8)				
	Patsiendid <i>post partum</i>	N (%)	8 (14,3)				
	Märkus: protsendid põhinevad patsientide koguarvul. Lühendid: eGFR = hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus; LDH = laktaadi dehüdrogenaas; max = maksimaalne; min = minimaalne.						
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Ravulizumabi alustamise vajaduse, ravi mahu ja kestvuse (aga ka katkestamise) otsustab individuaalsetel juhtudel nefroloogide konsiilium. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks. Lisaks rakendatakse sümptomaatilist ravi.</p> <p>Ravulizumabi doos on kehakaalust:</p> <ul style="list-style-type: none"> - küllastusannus 600-300 mg, - säilitusannus 600-3600 mg, iga 8 nädala tagant (Raviomaduste kokkuvõtte lisatud eraldi fail). 						
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>1. ALXN1210-aHUS-311. Täiskasvanute uuring oli mitmekeskuseline, üherühmaline III faasi uuring, mis viidi läbi dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi komplemendi inhibiitoriga enne uuringus osalemist ning kellel esinesid trombootilise mikroangiopaatia (TMA) nähud. Uuring koosnes 26-nädalasest algsest hindamisperioodist ja patsiendid võisid jääda jätkuperioodi kuni 5 aastaks.</p> <p>2) Laste uuring on 26-nädalane käimasolev, mitmekeskuseline, ühe rühmaga III faasi uuring, mis viiakse läbi lastel.</p>						
4.2.4 Uuringu pikkus	26 nädalat						
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>ALXN1210-aHUS-311</td> </tr> </table> <p>Peamiseks tulemusnäitajaks täiskasvanute uuringus oli täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus 26-nädalase algse hindamisperioodi jooksul, mille tõenditeks olid hematoloogiliste parameetrite normaliseerumine (trombotsüütide arv $\geq 150 \times 10^9/l$ ja LDH ≤ 246 U/l) ja $\geq 25\%$ seerumi kreatiniini taseme paranemine võrreldes ravielse tasemega. Patsiendid pidid vastama igale täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse kriteeriumile 2 erineval hindamisel, mis viidi läbi vähemalt 4 nädalase (28 päevase) vahega</p>						ALXN1210-aHUS-311
	ALXN1210-aHUS-311						

ning mis tahes nende aegade vahelisel mõõtmisel.

Täielikku trombootilise mikroangiopaatia ravivastust täheldati 30 patsiendil 56-st (53,6%) 26-nädalase algse hindamisperioodi jooksul, nagu on näidatud tabelis 9.

Tabel 9. Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus ja täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse komponentide analüüs 26-nädalasel algasel hindamisperioodil (ALXN1210-aHUS-311)

	Kokku	Ravivastuse saanute	
		n	osakaal (95% CI) ^a
Täielik TMA ravivastus	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Täieliku TMA ravivastuse komponendid			
Ravivastus			
Trombotsüütide arvu normaliseerumine	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
LDH normaliseerumine	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
Seerumi kreatiniini taseme \geq 25% paranemine võrreldes ravieelsega	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Hematoloogiline normaliseerumine	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

^a 95% usaldusvahemikud osakaalu kohta põhinesid asümptootilise Gaussi ühtlustamise meetodil jätkukorrektsooniga.

Lühendid: CI = usaldusvahemik; LDH = laktaadi dehüdrogenaas; TMA = trombootiline mikroangiopaatia.

Neljal lisanduval patsiendil esines täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus, mis kinnitati pärast 26-nädalase algse hindamisperioodi möödumist (täielik TMA ravivastus esines päevadel 169, 302, 401 ja 407), mille tulemusena esines üldine täielik TMA ravivastus 34-l patsiendil 56-st (60,7%; 95% CI: 47,0%, 74,4%). Individuaalse komponendi ravivastus suurenes 48-ni (85,7%; 95% CI: 75,7%, 95,8%) trombotsüütide arvu normaliseerumisega patsientidel, 47-ni (83,9%; 95% CI: 73,4%, 94,4%) LDH normaliseerumisega patsientidel ja 35-ni (62,5%; 95% CI: 48,9%, 76,1%) neerufunktsiooni paranemisega patsientidel.

Täielik TMA ravivastus saavutati keskmise ajaga 86 päeva (7 kuni 169 päeva). Ravulizumabiga ravi alustamise järgselt täheldati kiiret trombotsüütide arvu suurenemist, olles ravieelselt $118,52 \times 10^9/l$ ja 8. päeval $240,34 \times 10^9/l$ ning jäädes üle $227 \times 10^9/l$ kõikidel järgnevatel visiitidel algasel hindamisperioodil (26 nädalat). Ka keskmine LDH väärtus vähenes esimese 2 ravikuu jooksul ravieelsega võrreldes ja püsis algse hindamisperioodi jooksul

	<p>(26 nädalat).</p> <p>Patsientidest, kellel oli 5. astme krooniline neeruhaigus, paranes 67,6% (23/34) 1 või mitme kroonilise neeruhaiguse astme võrra. Krooniline neeruhaigus paranes jätkuvalt paljudel patsientidel (19/30) pärast täieliku TMA ravivastuse saavutamist 26-nädalasel algusel hindamisperioodil. 17 patsienti 29-st, kes vajas uuringu alguses dialüüsi, lõpetasid dialüüsi viimase järelkontrolli lõpuks, kuid 6 patsienti 27-st, kes ei olnud ravielselt dialüüsil, said dialüüsi viimasel järelkontrollil. Tabelis 10 on toodud teised tulemusnäitajad uuringus ALXN1210-aHUS-311.</p>																																		
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Peamiseks tulemusnäitajaks täiskasvanute uuringus (ALXN1210-aHUS-311) oli täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus 26-nädalase algse hindamisperioodi jooksul, mille tõenditeks olid hematoloogiliste parameetrite normaliseerumine (trombotsüütide arv $\geq 150 \times 10^9/l$ ja LDH $\leq 246 U/l$) ja $\geq 25\%$ seerumi kreatiniini taseme paranemine võrreldes ravielse tasemega. Patsiendid pidid vastama igale täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse kriteeriumile 2 erineval hindamisel, mis viidi läbi vähemalt 4 nädalase (28 päevase) vahega ning mis tahes nende aegade vahelisel mõõtmisel.</p> <p>Täielikku trombootilise mikroangiopaatia ravivastust täheldati 30 patsiendil 56-st (53,6%) 26-nädalase algse hindamisperioodi jooksul, nagu on näidatud tabelis 9.</p> <p>Tabel 9. Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus ja täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse komponentide analüüs 26-nädalasel algusel hindamisperioodil (ALXN1210-aHUS-311)</p> <table border="1" data-bbox="512 1249 1401 1921"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Kokku</th> <th colspan="2">Ravivastuse saanute</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>osakaal (95% CI)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Täielik TMA ravivastus</td> <td>56</td> <td>30</td> <td>0,536 (0,396, 0,675)</td> </tr> <tr> <td>Täieliku TMA ravivastuse komponendid</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ravivastus</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Trombotsüütide arvu normaliseerumine</td> <td>56</td> <td>47</td> <td>0,839 (0,734, 0,944)</td> </tr> <tr> <td>LDH normaliseerumine</td> <td>56</td> <td>43</td> <td>0,768 (0,648, 0,887)</td> </tr> <tr> <td>Seerumi kreatiniini taseme $\geq 25\%$ paranemine võrreldes ravielsega</td> <td>56</td> <td>33</td> <td>0,589 (0,452, 0,727)</td> </tr> <tr> <td>Hematoloogiline normaliseerumine</td> <td>56</td> <td>41</td> <td>0,732 (0,607, 0,857)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a 95% usaldusvahemikud osakaalu kohta põhinesid asümptootilise Gaussi ühtlustamise meetodil jätkukorrektsooniga. Lühendid: CI = usaldusvahemik; LDH = laktaadi dehüdrogenaas;</p>		Kokku	Ravivastuse saanute		n	osakaal (95% CI) ^a	Täielik TMA ravivastus	56	30	0,536 (0,396, 0,675)	Täieliku TMA ravivastuse komponendid				Ravivastus				Trombotsüütide arvu normaliseerumine	56	47	0,839 (0,734, 0,944)	LDH normaliseerumine	56	43	0,768 (0,648, 0,887)	Seerumi kreatiniini taseme $\geq 25\%$ paranemine võrreldes ravielsega	56	33	0,589 (0,452, 0,727)	Hematoloogiline normaliseerumine	56	41	0,732 (0,607, 0,857)
	Kokku			Ravivastuse saanute																															
		n	osakaal (95% CI) ^a																																
Täielik TMA ravivastus	56	30	0,536 (0,396, 0,675)																																
Täieliku TMA ravivastuse komponendid																																			
Ravivastus																																			
Trombotsüütide arvu normaliseerumine	56	47	0,839 (0,734, 0,944)																																
LDH normaliseerumine	56	43	0,768 (0,648, 0,887)																																
Seerumi kreatiniini taseme $\geq 25\%$ paranemine võrreldes ravielsega	56	33	0,589 (0,452, 0,727)																																
Hematoloogiline normaliseerumine	56	41	0,732 (0,607, 0,857)																																

TMA = trombootiline mikroangiopaatia.

Neljal lisanduval patsiendil esines täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus, mis kinnitati pärast 26-nädalase algse hindamisperioodi möödumist (täielik TMA ravivastus esines päevadel 169, 302, 401 ja 407), mille tulemusena esines üldine täielik TMA ravivastus 34-l patsiendil 56-st (60,7%; 95% CI: 47,0%, 74,4%). Individuaalse komponendi ravivastus suurenes 48-ni (85,7%; 95% CI: 75,7%, 95,8%) trombotsüütide arvu normaliseerumisega patsientidel, 47-ni (83,9%; 95% CI: 73,4%, 94,4%) LDH normaliseerumisega patsientidel ja 35-ni (62,5%; 95% CI: 48,9%, 76,1%) neerufunktsiooni paranemisega patsientidel.

Täielik TMA ravivastus saavutati keskmise ajaga 86 päeva (7 kuni 169 päeva). Ravulizumabiga ravi alustamise järgselt täheldati kiiret trombotsüütide arvu suurenemist, olles ravielselt $118,52 \times 10^9/l$ ja 8. päeval $240,34 \times 10^9/l$ ning jäädes üle $227 \times 10^9/l$ kõikidel järgnevatel visiitidel algse hindamisperioodil (26 nädalat). Ka keskmine LDH väärtus vähenes esimese 2 ravikuu jooksul ravielsega võrreldes ja püsis algse hindamisperioodi jooksul (26 nädalat).

Patsientidest, kellel oli 5. astme krooniline neeruhaigus, paranes 67,6% (23/34) 1 või mitme kroonilise neeruhaiguse astme võrra. Krooniline neeruhaigus paranes jätkuvalt paljudel patsientidel (19/30) pärast täieliku TMA ravivastuse saavutamist 26-nädalasel algse hindamisperioodil. 17 patsienti 29-st, kes vajas uuringu alguses dialüüsi, lõpetasid dialüüsi viimase järelkontrolli lõpuks, kuid 6 patsienti 27-st, kes ei olnud ravielselt dialüüsil, said dialüüsi viimasel järelkontrollil. Tabelis 10 on toodud teised tulemusnäitajad uuringus ALXN1210-aHUS-311.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Tabel 10. Teisene tulemusnäitaja uuringus ALXN1210-aHUS-311

Parameetrid	Uuring ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Hematoloogilised TMA parameetrid, 183. päeval Trombotsüüdid ($10^9/l$) veres	Vaadeldud väärtus (n = 48)	Muutus ravielsest tasemest (n = 48)
Keskmine (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediaan	232,00	125,00
LDH (U/l) seerumis		
Keskmine (SD)	194,46 (58,099)	-519.83 (572,467)
Mediaan	176,50	-310,75

	Hemoglobiini suurenemine ≥ 20 g/l ravieelsest tasemest kinnitava tulemusega algsel hindamisperioodil m/n osakaal (95% CI)**	40/56 0,714 (0,587, 0,842)	
	CKD raskusastme muutus võrreldes ravieelsega, 183. päev Paranes ^a m/n Osakaal (95% CI)*	32/47 0,681 (0,529, 0,809)	
	Halvenes ^b m/n Osakaal (95% CI)*	2/13 0,154 (0,019, 0,454)	
eGFR (ml/min/1.73 m ²), 183. päev	Vaadeldud väärtus (n = 48)	Muutus ravieelsest tasemest (n = 47)	
Keskmine (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)	
Mediaan	40,00	29,00	
<p>Märkus: n: patsientide arv, kelle puhul olid andmed saadaval spetsiifiliseks hindamiseks 183. päeva visiidil. m: patsientide arv, kes vastasid spetsiifilisele kriteeriumile. Kroonilise neeruhaiguse (CKD) raskusaste on klassifitseeritud <i>National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage</i>'i järgi. Raskusaste 5 on kõige halvem kategooria, kuid raskusaste 1 on parim kategooria. Ravieelne tase määratakse viimase eGFR-i järgi enne ravi alustamist.</p> <p>Paranenud/halvenenud: võrreldes CKD raskusastmega ravieelselt. *95% usaldusvahemikud (95% CI) põhinevad täpsetel usaldusvahemikel, kasutades Clopper-Pearsoni meetodit. ^aVälja arvatud ravieelse CKD raskusastmega 1 patsiendid, sest nad ei saa paraneda. ^bVälja arvatud ravieelse raskusastmega 5 patsiendid, sest nad ei saa halveneda.</p> <p>Lühendid: eGFR = hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus; LDH = laktaadi dehüdrogenaas; TMA = trombootiline mikroangiopaatia.</p>			
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused			

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

Uuring atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga täiskasvanud lastel

Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom

Ultimirise kasutamist lastel atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ravis toetavad ühe lastel läbiviidud kliinilise uuringu tulemused (kaasati 31 dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsienti; 28 patsienti vanuses 10 kuud kuni 17 eluaastat kaasati täielikku analüüsikogumisse).

Uuring atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lastel

Laste uuring on 26-nädalane käimasolev, mitmekeskuseline, ühe rühmaga III faasi uuring, mis viiakse läbi lastel.

Uuringusse kaasati kokku 21 patsienti, kes ei olnud ravi ekulizumabiga saanud ning kellel oli dokumenteeritud atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom ning esinesid trombootilise mikroangiopaatia nähud. Nendest 18 kaasati täielikku analüüsikogumisse. Kaasamiskriteeriumite kohaselt jäeti välja TTP ja STEC-HUS-ist tingitud trombootilise mikroangiopaatiaga patsiendid. Kahele patsiendile anti ühekordne annus ning üks patsient sai 2 annust, kuid seejärel nad katkestasid ning jäeti täielikust analüüsikogumist välja, sest atüüpilist hemolüütilis-ureemilist sündroomi ei kinnitatud. Üldine keskmine kaal oli ravieelselt 22,2 kg; suurem osa patsientidest olid ravieelselt kaalukategoorias ≥ 10 kuni < 20 kg. Suuremal osal patsientidest (72,2%) esinesid ravieelselt ekstrarenaalsed nähud (kardiovaskulaarsed, pulmonaarsed, kesknärvisüsteemi, seedetrakti, naha, lihas-luustiku sümptomid) või atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi sümptomid. Ravieelselt oli 33,3% (n = 6) patsientidest CKD raskusaste 5.

Kokku kaasati 10 patsienti, kes läksid ekulizumabilt üle ravulizumabile ja kellel oli dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi diagnoos ning esinesid trombootilise mikroangiopaatia nähud. Patsientidel pidi olema ravivastus ekulizumabile (s.t LDH $< 1,5$ x normi ülempiirist ja trombotsüütide arv $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ ning eGFR > 30 ml/min/1,73m²) enne uuringusse kaasamist. Seega ei ole teavet ravulizumabi kasutamisest patsientidel, kes on ekulizumabi suhtes refraktaarsed.

Tabelis 11 on toodud uuringusse ALXN1210-aHUS-312 kaasatud laste ravieelsed andmed.

Tabel 11. Demograafilised ja ravieelsed andmed uuringus ALXN1210-aHUS-312

Parameeter	Andmed	Ravulizumab (ravimata, N = 18)	Ravulizumab (vahetus, N = 10)
Vanuse kategooria (aastates) esimese infusiooni ajal	n (%)		
Sünnist kuni < 2 eluaastat		2 (11,1)	1 (10,0)
2 kuni < 6 eluaastat		9 (50,0)	1 (10,0)
6 kuni < 12 eluaastat		5 (27,8)	1 (10,0)
12 kuni < 18 eluaastat		2 (11,1)	7 (70,0)
Sugu	n (%)		
Mees		8 (44,4)	9 (90,0)
Rass ^a	n (%)		
Ameerika-indiaani ja Alaska pärismaalane		1 (5,6)	0 (0,0)
Aasia		5 (27,8)	4 (40,0)
Must või Aafrika-Ameerika		3 (16,7)	1 (10,0)
Valge		9 (50,0)	5 (50,0)
Teadmata		1 (5,6)	0 (0,0)
Siirdamine anamneesis	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)

Trombotsüüdid ($10^9/l$) veres	Mediaan (min, max)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Hemoglobiin (g/l)	Mediaan (min, max)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5, 148)
LDH (U/l)	Mediaan (min, max)	1963,0 (772, 4985)	206,5 (138,5, 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Mediaan (min, max)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Vajas dialüüsi ravieelselt	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Märkus: protsendid põhinevad patsientide koguarvul.

^a Patsiendid võivad olla mitmes rassis.

Lühendid: aHUS = atüüpiline hemolüütilisüreemiline sündroom; eGFR = hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus; LDH = laktaadi dehüdrogenaas; max = maksimaalne; min = minimaalne.

Peamine tulemusnäitaja oli täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus 26-nädalasel algsel hindamisperioodil, mida näitas hematoloogiliste parameetrite normaliseerumine (trombotsüüdid $\geq 150 \times 10^9/l$ ja LDH ≤ 246 U/l) ja seerumi kreatiniini taseme $\geq 25\%$ paranemine võrreldes ravieelsega. Patsiendid pidid vastama kõikidele täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse kriteeriumitele 2 eraldi hindamisel 4-nädalase (28-päevase) vahega ja mistahes vahepealsel mõõtmisel.

Täielikku trombootilise mikroangiopaatia ravivastust täheldati 14 patsiendil 18-st eelnevalt ravimata patsiendist (77,8%) 26-nädalasel algsel hindamisperioodil, nagu on toodud tabelis 12.

Tabel 12. Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus ja täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse komponentide analüüs 26-nädalasel algsel hindamisperioodil (ALXN1210-aHUS-312)

	Kokku	Ravivastuse saanute	
		n	osakaal (95% CI) ^a
Täielik TMA ravivastus	18	14	0,778 (0,524, 0,936)
Täieliku TMA ravivastuse komponendid			
Trombotsüütide arvu normaliseerumine	18	17	0,944 (0,727, 0,999)
LDH normaliseerumine	18	16	0,889 (0,653, 0,986)
Seerumi kreatiniini taseme $\geq 25\%$ paranemine võrreldes ravieelsega	18	15	0,833 (0,586, 0,964)
Hematoloogiline normaliseerumine	18	16	0,889 (0,653, 0,986)

Märkus: 1 patsient loobus uuringust pärast 2 ravulizumabi annust.

^a 95% usaldusvahemikud osakaalu kohta põhinesid asümptootilise Gaussi ühtlustamise meetodil jätkukorrektsooniga.

Lühendid: CI = usaldusvahemik; LDH = laktaadi dehüdrogenaas; TMA = trombootiline mikroangiopaatia.

Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus algsel hindamisperioodil saavutati keskmise ajaga 30 päeva (15 kuni 97 päeva). Kõik täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastusega patsiendid säilitasid seda algsel hindamisperioodil pideva neerufunktsiooni paranemisega. Keskmise trombotsüütide arvu suurenemist täheldati kiirelt pärast ravulizumabi alustamist, suurenedes ravieelsest tasemest $60,50 \times 10^9/l$ tasemeni $296,67 \times 10^9/l$ 8. päeval ning jäi üle $296 \times 10^9/l$ kõikidel järgmistel visiitidel algsel hindamisperioodil (26 nädalat).

Kolmel lisanduval patsiendil esines täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus, mis kinnitati pärast 26-nädalase hindamisperioodi möödumist (täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus esines päevadel 291, 297 ja 353); seega oli 17 lapsel 18-st (94,4%) lapsest (95% CI: 72,7%, 99,9%) täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus.

Individuaalse komponendi ravivastus suurenes 17-ni 18-st (94,4%; 95% CI: 72,7%, 99,9%) trombotsüütide arvu normaliseerumisega, 17 patsiendini 18-st (94,4%; 95% CI: 72,7%, 99,9%) LDH normaliseerumisega ja 17 patsiendini 18-st (94,4%; 95% CI: 72,7%, 99,9%) neerufunktsiooni paranemisega patsientidel.

Kõik 6 uuringu alguses dialüüsi vajavad patsienti lõpetasid dialüüsi; 5 neist olid dialüüsi katkestanud 43. päevaks. Ükski patsient ei alustanud dialüüsi uuringu ajal. Enamikul patsiendipopulatsioonist (15/17) paranes CKD raskusaste 1 või rohkema astme võrra 183. päevaks; 14 patsiendil paranes 2 või rohkema raskusastme võrra. Tabelis 13 on toodud teisesed efektiivsusega seotud tulemused uuringus ALXN1210-aHUS-312.

Tabel 13. Teisesed efektiivsusega seotud tulemused uuringus ALXN1210-aHUS-312

Parameetrid	Uuring ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
Hematoloogilised TMA parameetrid, 183. päev	Vaadeldud väärtus (n = 17)	Muutus ravieelsest tasemest (n = 17)
Trombotsüüdid (10 ⁹ /l) veres		
Keskmine (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediaan	318,00	247,00
LDH (U/l) seerumis		
Keskmine (SD)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Mediaan	247,00	-1851,50
Hemoglobiini suurenemine ≥ 20 g/l võrreldes ravieelse tasemega kinnitava analüüsiga algsel hindamisperiodil m/N osakaal (95% CI)*	16/18 0,889 (0,653, 0,986)	
CKD raskusastme muutus ravieelsest, 183. päev		
Paranes ^a	15/17	
m/n	0,882 (0,636, 0,985)	
Osakaal (95% CI)*		
Halvenes ^b	0/11	
m/n	0,000 (0,000, 0,285)	
Osakaal (95% CI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. päev	Vaadeldud väärtus (n = 17)	Change from baseline (n = 17)
Keskmine (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediaan	108,0	80,0

Märkus: n: patsientide arv, kelle puhul olid andmed saadaval spetsiifiliseks hindamiseks 183. päeva visiidil.
m: patsientide arv, kes vastasid spetsiifilisele kriteeriumile. Kroonilise neeruhaiguse (CKD) raskusaste on klassifitseeritud National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage'i järgi. Raskusaste 5 on kõige halvem kategooria, kuid raskusaste 1 on parim kategooria. Ravieelne tase määratakse viimase saadaoleva eGFR-i järgi enne ravi alustamist. Paranenud/halvenenud: võrreldes CKD raskusastmega ravieelselt.

*95% usaldusvahemikud (95% CI) põhinevad täpsetel usaldusvahemikel, kasutades Clopper-Pearsoni meetodit.

^aVälja arvatud ravieelse CKD raskusastmega 1 patsiendid, sest nad ei saa paraneda. ^bVälja arvatud ravieelse raskusastmega 5 patsiendid, sest nad ei saa halveneda.

Lühendid: eGFR = hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus; LDH = laktaadi dehüdrogenaas;

TMA = trombootiline mikroangiopaatia.

Ekulizumabiga ravi saanud patsiendid, kes läksid üle ravulizumab-ravile, säilitasid haiguse üle kontrolli, mida näitasid stabiilsed hematoloogilised ja renaalsed parameetrid ilma olulise mõjuta ohutusele.

Ravulizumabi tõhusus atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ravis on sarnane lastel ja

täiskasvanud patsientidel.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Hüpertensioon, tahhükardia, hüpotensioon, peavalu, kõhulahtisus, aneemia, nõrkus, muud
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Gastrointestinaalsed – kõhukinnisus, immunoloogilised – antikehade teke
Masked kõrvaltoimed	
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Sümptomaatiline ravi	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed</u> ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i>	
Vt. p 4 – tervishoiuteenuse tõendus põhise	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

<i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>				
<i>Alternatiivi liik</i> <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Alternatiiv</i> <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Lisaselgitus / märkused</i> <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>		
1. Terapeutiline plasmavahetus	7760	Kasutatakse sama-aegselt		
2. Maksa ja neeru üheaegne siirdamine	-	Eestis pole rakendatud. Kogemus olemas Soomes, kuid Eculizumabi ravi tulekuga on see meetod jäänud tagaplaanile		
3.				
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p> <p>Ravulizumab ei ole veel rahvusvahelistesse ravijuhistesse jõudnud.</p> <p>Soodushinnaga on Ravulizumab aktsepteeritud Saksamaa ja Rootsis ning varsti Tšehhis.</p>				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1.				
2.				
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>				
<p>aHUS on harv geneetiline haigus, mis põhjustab vitaalsete organite progresseeruvat kahjustust: ajuinsult, südameinfarkt, neerupuudulikkus, surm. Enne Eculizumabi turuletulekut oli esmavalikuks plasmavahetus (viide: the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society ravijuhend 2009), kuid vastus ravile on erinev ning umbes 40% patsientidel tüsistus haigus lõppstaadiumi neerupuudulikkusega või patsient suri. Haiguse taastekke tõttu on komplitseeritud ka organsiirdamine.</p>				

Kuna haigetel tekib sageli patogeneetilise ravita lõpp-stadiumi neerupuudulikkus, kus kõige odavam neeruasendusravi meetod oleks neerusiirdamine, siis ilma Eculizumabi ravita ei tohi ka neerusiirdamist planeerida, kuna haiguse taasteke siirikus on väga sage.

Ravulizumab on näidustatud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientide raviks, kehakaaluga 10 kg või rohkem ja keda ei ole varem ravitud komplemendi inhibiitoriga või kellel on saavutatud ravivastus vähemalt 3 kuud väldanud ravile ekulizumabiga. Tegu on eluohtliku haigusega, mille ravivõimalused on hetkel äärmiselt limiteeritud. Müügiloo hoidja soovib olemasoleva teenuskoodi alla lisada uue ravivõimaluse, et võimaldada aHUS patsiendile uusimat teraapiat.

Peamiseks eeliseks hetkel rahastatud ekulizumabi ees on harvem manustamine (üle 8 nädala) võrdlusena ekulizumab, mida tuleks manustada üle 2 nädala. See võimaldab vähendada patsiendi haigla külastuste arvu, kuna ravimit manustatakse haiglakeskonnas ning seeläbi hoida kokku tervishoiusüsteemi inimressurssi ning -aega. Teisalt on harvem manustamine sobilikum ka patsientidele, kes ei paikne ravikeskuste läheduses vaid kaugemal erinevates Eesti otsades. Samuti tuleb märkida, et ravimi nivoo püsib patsiendi veres stabiilsemana ning limiteerib kõikumisi. Oluline oleks võimaldada patsientidel kõige uuemat ja efektiivsemat ning tervishoiusüsteemi mittekoormavat ravi.

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.

Kaasajal rakendatakse arenenud maades aHUS ravis terapeutilise plasmavahetust (kood 7760) ja bioloogilist ravi Eculizumabiga ning sümptomaatilist ravi. Lisaks tulnud uus Ravulizumab, mille toime sarnaneb Eculizumabile.

Ravulizumabi alustamise vajaduse, ravi mahu ja kestvuse (aga ka katkestamise) otsustab individuaalsetel juhtudel nefroloogide konsilium. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks. Lisaks rakendatakse sümptomaatilist ravi.

Ravulizumabi doos oleneb kehakaalust:

- küllastusannus 600-300 mg,
- säilitusannus 600-3600 mg, iga 8 nädala tagant (Raviomaduste kokkuvõtte lisatud eraldi fail).

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Ainult piirkondlik (TÜK, PERH, Tallinna Lastehaigla) ja keskhaiglatest – LTKH.

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse

statsionaarselt

ambulaatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Nefroloogia, pediaatria
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. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	individuaalne
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <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>	
ei ole vaja	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <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>	
Ei ole vaja lisa-investeeringuid, koolitusi, ruume vms.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei ole
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv	

ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta			
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 <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	2	1	<i>arvutustehe:</i> $9.1 * 9.2.2 * 9.2.3$
2. aasta			
3. aasta			
4. aasta			
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Eesti kohta epidemioloogia puudub. Eestis on momendil teada viimase 5 aasta jooksul vaid üks patsient Tartu Ülikooli Kliinikum (30-ndates eluaastates noor naine, 2011) ja üks aHUS kahtlusega 14 –aastane laps (ka TÜK-s, 2016).			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
<i>Nt.</i> <i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Nefroloogia</i>	<i>1</i>	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Nefroloogia</i>	<i>1</i>	
<i>Lääne-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Nefroloogia</i>	<i>1</i>	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Terapeutiline plasmavahetus 7760, Kordade arv individuaalne, vähemalt 7 korda
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Terapeutiline plasmavahetus 7760, kordade arv individuaalne, vähemalt 7 korda

<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Ei asenda</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>95% on uued juhud. Ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist kuna tegemist harvikaigusega.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> 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. 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>Individuaalne, sõltub sellest kui raske kuluga on tegemist ja kas areneb neerupuudulikkus. Kui patsient õigeaegselt ei saa ravi, siis areneb neerupuudulikkus ja siis tulevad juurde antihüpertensiivsed ravimid, fosfaadi-sidujad, erütropoeesi soodustavad agensid (Aranesp, Neorecormon, Mircera vm.), kallid hemo- või peritoneaaldialüüs.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (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>Selgitus eelmises punktis</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Omab küll.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Väga individuaalne, tegemist väga raske kuluga haigusega. Õigeaegse ravita on töövõimetuslehel viibimine väga pikk. Näiteks praegu hemodialüüsil olev TÜK naispatsient oli TVL esmhaigestumisel üle poole aasta. Tookord ei olnud Eculizumabi veel üldse Euroopas</p>

	registreeritud (2011). Praegu on patsient kallil dialüüsravil.
--	--

11. Kulud ja kulutõhusus		
<p>11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus <i>Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i></p>		
Firma Alexioni poolt		
<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte <i>Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügihooldajaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
Esitatakse eraldi vajadusel		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
<p>11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi</p>	<p>11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta</p>	<p>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>
		Andmed puuduvad
<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 sätestatut ning</i></p>		

⁸ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

selgitada: 1) kas teenuse osutamise 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.

Ei ole valmisolekut omaosalusele, kuna tegemist intravenoosse ravimiga, mida manustatakse statsionaaris. Tegemist kalli ravimiga.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

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>	Ei ole võimalik. Ravimi manustamise otsustab konsiilium
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 võimalik. Ravimi manustamise otsustab konsiilium
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>	Ei oma
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei näe vajadust
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>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide 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 taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.

1. Ultomiris – Raviomaduste kokkuvõte – eraldi fail lisatud taotlusele
2. Andmebaas „UpToDate“: Niaudet P et al 25 May 2020 „Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children“
- 3.

4. Rondeau et al „**The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment**“ *Kidney Int* 2020 Jun;97(6):1287-1296. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.035. Epub 2020 Mar 6.
5. Schrezenmeier H et al „**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**“ *Ther Adv Hematol* 2020 Oct 24;11:2040620720966137. doi: 10.1177/2040620720966137.
6. McKeage K. **Ravulizumab**: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):347-352. doi: 10.1007/s40265-019-01068-2.
7. Menne J “**Is ravulizumab the new treatment of choice for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)?**“ *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1106-1108. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.011.
8. Wang Y, et al „**A US cost-minimization model comparing ravulizumab versus eculizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome**“ *J Med Econ.* 2020 Nov 10:1-13. doi: 10.1080/13696998.2020.1831519. Online ahead of print.
9. Chung C „**New Therapeutic Targets and Treatment Options for Thrombotic Microangiopathy: Caplacizumab and Ravulizumab**“ *Ann Pharmacother.* 2020 Jul 25:1060028020941852. doi: 10.1177/1060028020941852. Online ahead of print.
10. Tanaka K, „**The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab**“. *Pediatr Nephrol.* 2020 Oct 13. doi: 10.1007/s00467-020-04774-2.
11. Bernuy-Guevara C „**The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies**“. *Biomedicines* 2020 Sep 16;8(9):355. doi: 10.3390/biomedicines8090355.

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> prospektivne kohortuuring

Eculizumabi info (brändinimi Soliris, Alexion) <http://www.soliris.net/>

Palma et al. Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood Med.* 2016 Apr 12;7:39-72. doi: 10.2147/JBM.S36249.

George JN, Nester CM. *N Engl J Med* 2014;371:654-666

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 2-year extensions of phase 2 studies**“,

Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of

atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:15.

Noris M, Remuzzi G. Genetic abnormalities of complement regulators in hemolytic uremic syndrome: how do they affect patient management? *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1:2.

Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148:37.

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>

Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:41.

Taotluse esitamise kuupäev	31.11.2020
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Mai Rosenberg.</i> <i>Eesti Nefroloogide Selts, juhatuse liige</i> <i>"allkirjastatud digitaalselt"</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	