

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi peptsetakoplaaniga
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserwa.</i>	Taotlus nr 1522
<b>Kuupäev</b>	12.aprill 2023

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 soovitud tehtud.*

Kommentaar:

Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus: ASPAVELI (peptsetakoplaan) on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks, kes on jätkuvalt aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga

Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus on õige, asjakohane ja põhjendatud Eesti oludes, kuna üksikutel paroksüsmaalse nokturnaalse hemoglobinuuria (PNH) juhtudel, mil C5 inhibiitor osutub ebaefektiivseks (umbes veerandil PNH patsientidest ei ole C5 inhibiitor ekulizumab efektiivne, see tähendab, et nad vajavad jätkuvalt vere ülekandeid), vajavad need patsiendid C5 inhibiitori asemel C3 inhibiitorit.

PNH iseloomustab krooniline komplemendi vahendatud hemolüüs, C5 inhibiitorid (nagu ekulizumab ja ravelizumab nn. terminaalset komplemendi inhibiitorid) kontrollivad PNH patsientidel intravaskulaarset hemolüüsi, kuid ei mõjuta ekstravaskulaarset hemolüüsi. Peptsetakoplaan on pegüleeritud peptiid, mis on suunatud proksimaalsele komplemendivalgule C3, inhibeerides samaaegselt nii intravaskulaarset kui ekstravaskulaarset hemolüüsi.

### 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 hemoglobinuuria (PNH) kui haiguse iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane. Taotluses on toodud väga harva esineva haiguse ülevaade, sealhulgas kirjeldatud haiguse tekkemehhanism, kliinilisi tunnuseid, diagnoosimist, ravi põhimõtteid, tüsistusi, kõrget haiguskoormust ning suremust.

### 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: ohutus<sup>1</sup>, täpsus<sup>2</sup>, spetsiifilisus<sup>3</sup>, tundlikkus<sup>4</sup> 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 kjuu koos viidetega allikatele:*

#### Kommentaari:

Taotluses on esitatud pegtsetakoplaani PNH näidustuse aluseks olev III faasi avatud randomiseeritud kliiniline uuring PEGASYS (APL2-302), kus võrreldi pegtsetakoplaani ekulizumabiga 16-nädala (Hillmen et al), 48-nädala (De Latour) ning elukvaliteedi (Cella et al) tulemuste alusel.

PEGASYS uuring koosnes kolmest osast: 1) 4-nädalane eelperiood 2) 16-nädalane randomiseeritud kontrollitud periood, mille kestel patsiendid said kas pegtsetakoplaani või ekulizumaabi monoterapiana 3) 32-nädalane avatud periood, mille vältel patsiendid said pegtsetakoplaani.

Käesolevas taotluses on toodud andmed PEGASYS uuringu 16-nädala ja 48-nädala ravi tulemuste kohta.

Uuringusse kaasati 44 keskusest 80 täiskasvanud PNH patsienti, kes olid eelnevalt ravi ekulizumabiga saanud vähemalt 3 kuud ning kes olid jätkuvalt aneemilised (hb tase <10,6 g/dl).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli hemoglobiini taseme muutus baasväärtusest.

Pegtsetakoplaan oli ekulizumabist efektiivsem hemoglobiini taseme tõstmisel nii 16. ravinädalal: hemoglobiini taseme erinevus oli 3,84 g/dl (95% CI:2,33-5,34; p<0,0001) pegtsetakoplaani kasuks (+2,37 g/dl) võrreldes ekulizumabiga (-1,47 g/dl) kui 48 ravinädalal. 48. ravinädalal püsis pegtsetakoplaani rühmas hemoglobiini tase stabiilne (11,3 g/dl). Ka patsiendid, kes ekulizumabi rühmast jätkasid pegtsetakoplaaniga, nende hemoglobiini tase tõusis 48. ravinädalaks (hgb 11,6 g/dl) võrreldes 16. nädalaga (8,58 g/dL)

Uuringu teised tulemusnäitajad olid:

- 1) patsientide hulk, kes ei vaja vere ülekandeid
- 2) retikulotsüütide hulga muutus
- 3) LDH taseme muutus
- 4) FACIT-F skaala muutus (skoor 0-52, kõrgem skoor näitab vähem väsimust)

Vere ülekandeid ei vajanud 16. ravinädalal 85% (35 patsienti) pegtsetakoplaani ja 15% (6 patsienti) ekulizumabi grupis, mis oli statistiliselt oluline tulemus p<0,0001. 48. ravinädalal ei vajanud vere ülekannet 73% pegtsetakoplaan-pegstsetakoplaani ja 72% ekulizumab-pegstsetakoplaani grupis.

---

<sup>1</sup> Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

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

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

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

Punktis 4.2.8 on väike viga: lõigus Eculizumabi rühma patsientidest olid pärast pegtsetakoplaanile üleminekut vereülekanne-vabad 28 patsienti (72%). Terve 48-nädalase uuringu vältel vajas pegtsetakoplaani rühmas vereülekannet 30 patsienti (73%). *Õige on: Terve 48-nädalase uuringu vältel ei vajanud pegtsetakoplaani rühmas vereülekannet 30 patsienti (73%)*

Retikulotsüütide arvus esines samuti statistiliselt oluline erinevus ( $p < 0,0001$ ) võrreldes algtasemega ning kui pegtsetakoplaani rühmas retikulotsüütide arv langes, püüdes normilähedane ( $-136 \pm 7 \times 10^9/L$ ), siis ekulizumabi grupis oli see kõrge ( $+28 \pm 12 \times 10^9/L$ ). Pegtsetakoplaan ei näidanud halvemat tulemust LDH taseme muutuses võrreldes baasväärtusega: korrigeeritud keskmine muutus algtasemest oli  $-15 \pm 43$  U/l pegtsetakoplaani ja  $-10 \pm 71$  U/l ekulizumabi grupis. Pegtsetakoplaani patsientidest 71%-l (29 patsienti) ja ekulizumabi patsientidest 15%-l (6 patsienti) LDH normaliseerus

FACIT-F skoor paranes 16. ravinädalal enam pegtsetakoplaani rühmas +9,2 punkti vs ekulizumabi rühmas -2,7 punkti, rühmadevaheline erinevus 11,9 punkti (95% CI: 5,49-18,25;  $p < 0,0005$ ). FACIT-F skoor 48 ravinädalal pegtsetakoplaani rühmas püsis +10,1 punkti, ekulizumabi rühmas tõusis peale pegtsetakoplaanile üleminekut +9,6 punkti baastasemest.

Üldine ohutus ja kõrvaltoimete profiil on pegtsetakoplaanil ja ekulizumabil sarnased. Pegtsetakoplaani kui subkutaanselt manustatava ravimi sagedasemad kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid, mis olid tavaliselt kerged ja mööduvad ning ei põhjustanud ravi katkestamist. Eculizumabi grupis oli rohkem väsimust, läbimurde hemolüüsi ning peavalusid.

Uuring näitas, et pegtsetakoplaaniga ravides tõusis hemoglobiini tase märgatavalt kõrgemale kui ekulizumab raviga; pegtsetakoplaani rühmas oli kõrgem hemoglobiini tase, vähenes vere ülekannete vajadus, kõrgem oli FACIT-F skoor. Pegtsetakoplaani ravi tulemus oli kestev nii 16. kui 48. nädalal ning ravimi ohutusprofiil oli sarnane ekulizumaabiga.

Uuringu tulemusnäitajate numbrilised väärtused, usaldusintervalli andmed ja p väärtus on korrektsed, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

Lisatud uuring PRINCE (4):

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>III faasi randomiseeritud, hulgikeskuseline, avatud, kontrollitud uuring PRINCE Uuringu eesmärgiks oli hinnata pegtsetakoplaani versus kontrollgrupi efektiivsust ja ohutust komplemendi inhibiitoriga ravimata paroksüsmaalne nokturnaalse hemoglobiinuuriaga täiskasvanud <math>\geq 18</math> aastastel patsientidel Patsientid, kes uuringusse hõlmati, nende hemoglobiini tase oli alla normaalse, LDH tase <math>\geq 1,5</math> x üle normväärtuse Uuringusse kaasati 53 patsienti, neist 35 patsienti pegtsetakoplaani ja 18 patsienti kontrollgrupis 24 patsienti olid naised (45%) ja 29 patsienti mehed (55%), patsientide vanus 20-74 a</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Pegtsetakoplaan 1080 mg sc 2 x nädalas</p>

Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Kontrollgrupp, kes sai üksnes toetavat ravi, nagu vere ülekanded, antikoagulandid, kortikosteroidid, toidulisandid (raud, folaat, B12 vitamiin)
Uuringu pikkus	26 nädalat
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Hemoglobiini stabiliseerumise määr ja LDH muutus baasväärtusest
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Hemoglobiini stabiliseerumise määr pegtsetakoplaani rühmas oli parem 85,7% (30 patsienti 35-st saavutasid stabiliseerumine) kui kontrollgrupis 0% (ükski patsient 18-st ei saavutanud stabiliseerumist), erinevus 73% (95% CI:57,2, 89,0, p<0,0001) LDH taseme muutus baasväärtusest: pegtsetakoplaan - 1870 u/l, kontroll -400 U/l, erinevus -1470 (95% CI: -2113,-827, p<0,0001)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Hemoglobiini ravivastus (hemoglobiini taseme tõus $\geq 1$ g/dl baasväärtusest) Absoluutse retikulotsüütide arvu muutus baasväärtusest Hemoglobiini taseme muutus baasväärtusest Transfusioon ja/või hemoglobiini taseme alanemine $>2$ g/dl võrra Transfusioonidest hoidumine/vabanemine ERS ülekannete arv FACIT-F muutus baasväärtusest Globaalse tervisliku seisundi/elukvaliteedi EORTC QLQ-C30 muutus baasväärtusest Absoluutse retikulotsüütide arvu normaliseerumine Kliiniliselt oluline FACIT-F skoori paranemine ( $\geq 3$ punktiline suurenemine) Hemoglobiini normaliseerumine (meestel $\geq 13,6$ g/dl, naistel $\geq 12,0$ g/dl) LDH normaliseerumine
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Hemoglobiini ravivastus: 71% (25 patsienti) pegtsetakoplaani, 6% (1 patsient) kontrollgrupis p<0,0001. Hemoglobiini taseme muutus baasväärtusest: 2,9 g/dl pegtsetakoplaani ja 0,3 g/dl kontrollgrupis p 0,0019. Absoluutse retikulotsüütide arvu muutus baasväärtusest: langus $-123 \times 10^9/L$ pegtsetakoplaani ja $-19 \times 10^9/L$ kontrollgrupis p 0,0002. Transfusioonidest hoidumine/vabanemine: 91% pegtsetakoplaani ja 6% kontrollgrupis p<0,0001. FACIT-F muutus baasväärtusest: 7,8 punkti pegtsetakoplaani versus 3,3 punkti kontrollgrupis p<0,061 EORTC QLQ-C30 18,9 pegtsetakoplaani ja -2,9 kontrollgrupis p 0,0006 Absoluutse retikulotsüütide arvu normaliseerumine 21 pegtsetakoplaani ja 1 kontrollgrupis p 0,0002 Kliiniliselt oluline FACIT-F skoori paranemine( $\geq 3$ punktiline suurenemine) 21 vs 2 patsienti kontrollgrupis p 0,0007

	Hemoglobiini normaliseerumine 16 patsiendil pegtsetakoplaani ja mitte kellelgi kontrollgrupis p 0,0010 LDH normaliseerumine 66% (23 patsienti) pegtsetakoplaani vs 0% kontrollgrupis p<0,0001
--	---

Kokkuvõte: PRINCE uuringus pegtsetakoplaan komplement-inhibiitor ravinaivsetel patsientidel stabiliseeris kiiresti ja märkimisväärsel määral hemoglobiini taseme ning alandas LDH taset baasväärtusega võrreldes, omades head ohutusprofiili.

#### 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 on esitatud asjakohased andmed ravi ohutuse ja võimalike sagedasemate ning harvemini esinevate kõrvaltoimete kohta. Üldine ohutus ja kõrvaltoimete profiil on pegtsetakoplaanil ja ekulizumabil sarnased. Pegtsetakoplaani kui subkutaanselt manustatava ravimi sagedasemad kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid, mis olid tavaliselt kerged ning mööduvad ja ei põhjustanud ravi katkestamist. Eculizumabi grupis oli rohkem väsimust, läbimurde hemolüüsi, peavalusid.

Samuti on rõhutatud PNH patsientide vaksineerimise vajadust enne pegtsetakoplaaniga ravi alustamist. On antud soovitused võimalike kõrvaltoimete (eelkõige infektsioonide) ravi kohta.

#### 5. 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.*

Kommentaar:

Eelpooltoodud on toodud uuringud PEGASYS, PRINCE tulemused.

#### 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 –

Taotluses on toodud alternatiivne ravi 396R paroksüsmaalse nokturnaalse hemoglobiinuuria ravi ekulizumabiga, mis on käsitletav Eestis tavapraktikana/standardravina

Taotletav teenus PNH ravi pegtsetakoplaaniga võimaldab ekulizumabiga (C5 inhibiitor) ebapiisava ravivastuse saanud patsientidel saavutada tunduvalt parema ravitulemuse, kuna pegtsetakoplaan (C3 inhibiitor) mõjutab lisaks intravaskulaarsele hemolüüsile ka ekstravaskulaarset hemolüüsi. Taotluses on kirjeldatud pegtsetakoplaani eelised ekulizumabi

ees: hemoglobiini taseme paranemine, elukvaliteedi tõus, sh väsimuse vähenemine, patsientide võimalus ravimit iseseisvalt kodus manustada.

## **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:

Taotluses on toodud ASH (2016), PESG (2016), BCG (2021) ning NICE (2022) ravijuhistes antud soovitud taotletava ja alternatiivse raviviisi osas. Esimeses kolmes ravijuhistes on kõikides antud soovitus mh ekulizumabi kasutamiseks PNH patsientidel. Taotletava teenuse osas neis ravijuhistes peptsetakoplaani kasutamist ei mainita.

Ent peptsetakoplaan on tulnud ravimiturule tunduvalt hiljem, kui need ravijuhised on koostatud. Peptsetakoplaan sai oma müügiloo USAs (Empaveli) ja Euroopa Liidus (Aspaveli) alles 2021 aastal.

NICE (2022) on andnud soovitusel kasutada peptsetakoplaani PNH raviks täiskasvanud patsientidel, kes on aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga.

## **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 esitatud asjakohased ja õiged andmed ravimi manustamiseks oluliste ettevalmistavate tegevuste (nagu vaktsineerimine), manustatava ravimi skeemi, manustamisviisi, patsiendiõpetuse ( et ravimit saaks manustada edaspidi kodus kas patsient ise või tema hooldaja ) kohta.

Selgitatud on peptsetakoplaani manustamist patsientidel, kes viiakse üle ekulizumabilt ning peptsetakoplaani annuse kohandamist

Oluline on meditsiinitöötajate (nii arstide kui õdede) koolitamine, et selgitada patsiendile ravimiga seotud kasu ja riske

Põhjalikult on selgitatud ravimi manustamist. Ravimit on võimalik manustada infusioonpumbaga päevaravi osakonnas. Kui tervishoiutöötaja on veendunud, et patsient saab ravimi manustamisega ise hakkama, siis on võimalik jätkata ravi kodus.

## **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:

Taotluses esitatud andmed tervishoiuteenuse osutaja, tüübi, eriala, kordade arvu ning teenuse osutamiseks valmisoleku kohta on asjakohased ja ammendavad. Arstid ja õed vajavad väljaõpet ravimi manustamiseks.

## 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:

Eestis puudub seni kogemus pegtsetakoplaani kasutamisega.

## 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:

Taotluses on esitatud adekvaatsed andmed ravi vajavate patsientide arvu kohta.

Kuna tegu on harvaesineva haigusega, siis on raske ennustada uute patsientide lisandumist. Praegu ravi saavad patsiendid on lisandunud pikema aja jooksul. 2022 aastal kasutas ekulizumabi 4 isikut 9-st teadaoleva PNH diagnoosiga patsiendist. 2020 aastal esitatud taotluses 1453 Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi ravulizumabiga või ekulizumabiga on prognoositud, et lähema 2-4 aasta jooksul lisandub veel 1-2 ekulizumabiga ravi vajavat isikut, ent seda ei ole juhtunud. On teada, et umbes veerandil patsientidest ei ole ekulizumab efektiivne ja need patsiendid vajaksid pegtsetakoplaani. Pegtsetakoplaani taotluses toodud prognoositav patsientide arv on toodud lähema nelja aasta vältel 1-3 – vähetõenäoline, et pegtsetakoplaani vajavate patsientide arv saab olema suurem.

Selgitused pegtsetakoplaani teenuse ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas ning kasutuskordade arvu suhtes isiku kohta on õiged ja asjakohased. Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel on adekvaatselt hinnatud.

## 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 töövoimetusele

Kommentaar:

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased

Lisan täienduseks punktile 12.3 – pegtsetakoplaan ei suuda täielikult asendada ravi ekulizumabiga, kuna lisaks alla 18 a PNH patsientide, kelle raviks on jätkuvalt vajalik ekulizumabi kättesaadavus, on ekulizumab ravi näidustatud ka rasedatele.

Pegtsetakoplaani ei saa kasutada PNH-ga rasedatel, need patsiendid peaksid saama ekulizumabi. Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav raseduse ennetamiseks kasutada mõnda efektiivset rasestumisvastast vahendit pegtsetakoplaaniga ravi ajal ja vähemalt 8 nädalat pärast pegtsetakoplaani viimase annuse manustamist. Rasestuda kavatsevatel naistel võib kaaluda ASPAVELI kasutamist pärast riskide ja kasulikkuse hindamist. Pegtsetakoplaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. ASPAVELI't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

### **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 sätestatut 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. Varasematel aastatel kasutusel olnud vere ülekanded, kortikosteroidid, antikoagulandid oli sümptomaatiline ravi. Komplemendi inhibiitorid ravivad efektiivselt PNH-d, võimaldades suurel hulgal patsientidel vere ülekannetest vabaneda ning hoiavad ära PNH-ga seotud



tüsistuste (tromboos, neerupuudulikkus) tekke, pikendades nende patsientide elulemust ja võimaldades sarnast elulemust tavapopulatsiooniga.

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, teenuse väär- ja liigkasutamiseks puudub võimalus.

#### **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:

Patsiendi isikupära mõju ravi tulemustele puudub. Raviarsti poolt peab olema hinnatud, kas patsient on võimeline ise kodus ravimit süstima.

#### **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 alljärgnevat informatsiooni. 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: ASPAVELI (pegtsetakoplaan) on näidustatud paroksüsmaalse öise öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks, kes on jätkuvalt aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga.

Vaatamata olulisele progressile, mis on saavutatud paroksüsmaalse nokturnaalse hemoglobinuuria patsientide raviks C5 inhibiitoritega (ekulizumab, ravelizumab), on siiski C5 inhibiitoritega ravi saavatest patsientidest ligikaudu ¼, kes vajavad madala hemoglobiini taseme tõttu endiselt vere ülekandeid. Need patsiendid vajavad alternatiivseid raviviise.

Pegtsetakoplaan tõendas III faasi randomiseeritud uuringus PEGASUS, et on PNH patsientidel efektiivsem kui ekulizumab hemoglobiinitaseme normaliseerimisel, omades positiivset mõju patsientide elukvaliteedile ning vähendas oluliselt väsimust, eeliseks oli ka patsiendi võimalus ravimit iseseisvalt kodus manustada.

Samuti näitas pegtsetakoplaan III faasi randomiseeritud uuringus PRINCE komplement-inhibiitor ravinaiivsetel patsientidel kiiret ja märkimisväärset hemoglobiini taseme paranemist, LDH taseme alanemist ning head ohutusprofiili

Üldine ohutus ja kõrvaltoimete profiil on pegtsetakoplaanil ja ekulizumabil sarnased. Pegtsetakoplaani kui subkutaanselt manustatava ravimi sagedasemad kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid, mis olid tavaliselt kerged ning mööduvad ja ei põhjustanud ravi katkestamist. Eculizumabi grupis oli rohkem väsimust, läbimurde hemolüüsi ning peavalusid.

Ravijuhistest on NICE (2022) on andnud soovitus kasutada pegtsetakoplaani PNH raviks täiskasvanud patsientidel, kes on aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga.

Taotletavat tervishoiuteenust osutatakse piirkondlikes haiglates (SA TÜK, SA PERH) hematoloogia erialal, kus on olemas 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) Hillmen P et al. "Pegcetacoplan versus Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" N Eng J Med 2021; 384:1028-37 doi: 10.1056/NEJMoa2029073
- 2) De Latour RP et al "Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial". Lancet Hematol.2022 Sep; 9(9):e648-e659 doi: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1
- 3) Cella D et al "Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study" Ann Hematol.2022 Sep;101(9):1905-1914 doi: 10.1007/s00277-022-04887-8
- 4) Wong et al „Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria“ Blood Adv 2023 Feb <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009129>
- 5) Panse J et al "The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life". Eur J Haematol 2022 Oct;109(4):351-363. doi: 10.1111/ejh.13816
- 6) Dingli D „The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey Ann Hematol 2022 Feb; 101(2): 251-263. doi: 10.1007/s00277-021-04715-5.
- 7) Brodsky et al „How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Blood 2021 Mar 11; 137(10): 1304-1309. doi: 10.1182/blood.2019003812
- 8) Risitano A „Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition?A position paper from the SAAWP of the EBMT“ Front Immunol 2019 Jun 14;10:1157. doi: 10.3389/fimmu.2019.01157.
- 9) Risitano and de Latour „How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. Br J Haematol 2022 Jan;196(2):288-303. doi: 10.1111/bjh.17753

- 10) Hakimi Z e al „The cost–effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting J Comp Eff Res 2022 Sep;11(13):969-985. doi: 10.2217/ce-2022-0076
- 11) Hillmen P „Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria“ N Eng J Med 1995; 333:1253-1258 doi: 10.1056/NEJM199511093331904
- 12) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) „Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria“ 2022  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/resources/pegcetacoplan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82611503088325>
- 13) Tervishoiuteenuse taotlus Nr 1453 “Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi raulizumabiga või ekulizumabiga 1 viaal”
- 14) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_et.pdf)

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	
<b>Taotluse number</b>	
<b>Kuupäev</b>	

### **1. Lühikokkuvõtte taotlusest**

- 1.1. Ülevaade taotluse sisust
- 1.2. Taotletav teenus
- 1.3. Alternatiiv

### **2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud**

### **3. Kulutõhususe analüüs**

- 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud
- 3.2. Kulutõhusus Eestis

### **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

- 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele
- 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused
- 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud
- 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

### **5. Kokkuvõtte**

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>		
<b>Ettepaneku esitaja</b>		
<b>Teenuse alternatiivid</b>	jah/ei	
<b>Kulutõhusus</b>		
<b>Omaosalus</b>	jah/ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	
<b>Teenuse piirhind</b>		
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah/ei	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>		
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>		

## 6. Kasutatud kirjandus

