

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
1.2 Taotleja postiaadress	Äyritie 18, 01510 Vantaa, Finland
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	Tarja.Ruotanen@sobi.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Karin Sennfalt
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Karin.Sennfalt@sobi.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi pegtsetakoplaaniga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> 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) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁶	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ 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 hulga d“

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria (PNH) on haruldane geneetiline episoodilist hemolüüsi põhjustav haigus, mis võib viia eluohtlike tüsistusteni nagu aneemia ja venoosne tromboos. Eestis on teadaolevalt 9 PNH diagnoosiga patsienti.

PNH ravi eesmärk on ennetada erütrotsüütide lagunemist ja tõsta/normaliseerida hemoglobiini tase, mille tulemusel vähenevad haigussümptomid ja tüsistused. Eesti Haigekassa poolt on PNH raviks kompenseeritud C5-inhibiitor ekulizumab.

Käesolevalt taotleme C3-inhibiitori **pegtsetakoplaan (ASPAVELI)** lisamist tervishoiuteenuste loetellu täiskasvanud patsientide raviks, kes on C5-inhibiitor ravi foonil jätkuvalt aneemilised. Pegtsetakoplaan tõendas III faasi randomiseeritud uuringus PEGASUS, et on nimetatud populatsioonis efektiivsem kui ekulizumab hemoglobiini normaliseerimisel, omab positiivset mõju patsientide elukvaliteedile ning parandab oluliselt PNH levinumat sümptomit väsimust. Ravimi ohutusprofiil oli sarnane ekulizumabiga.

Pegtsetakoplaani lisamine tervishoiuteenuste loetellu võimaldab parandada täiskasvanud PNH patsientide ravitulemusi.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	ASPAVELI (pegtsetakoplaan) on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks, kes on jätkuvalt aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	<i>D59.5 - Paroksüsmaalne e äkkhootine öine hemoglobiinuuria</i>
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus	

Haiguse ülevaade

Paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria (PNH) on haruldane geneetiline haigus, mis põhjustab episoodilist hemolüüsi, mis võib viia eluohtlike tüsistusteni nagu aneemia ja venoosne tromboos [1]. PNH saab oma nime äkilisest, episoodilisest ja öisest erütrotsüütide lagunemissaaduste eritumisest uriini. Vere eritumine uriini ei toimu ainult öösel, kuid sageli on see kõige nähtavam hommikuti kontsentreeritud uriinis [2].

PNH on põhjustatud vereloome tüvirakkudel olevast PIGA geeni mutatsioonist. PIGA kodeerib valke, mis on olulised glükolipiid-glükosüülfosfatidüülinositooli (GPI) sünteesiks [1]. GPI asub vererakkude pinnal sidudes ja hoides koos rakumembraani. Nende valkude kadumisel hävivad erütrotsüüdid [3]. PNH-ga patsientidel on GPI kas puudu või düsfunktsionaalne [4], [5].

Haiguse kliinilised sümptomid tekivad vaid siis, kui muteerunud vereloome tüvirakkude arv ületab normaalsete mitte-PIGA muteerunud rakkude tootmise ning PIGA muteerunud rakkude populatsioon ületab teatud proportsiooni [1], [6]. Tänapäevani ei ole teada kuidas muteerunud rakud saavad arenemisele üle normaalsete rakkude ja miks ning kuidas PNH välja areneb [1], [2]. Oluline riskitegur on aplastiline aneemia kuna nendest patsiendest ligikaudu 10%-il areneb välja PNH [2].

Kliinilised tunnused ja diagnoos

PNH sümptomid on mitmekesised; kombinatsioonis haiguse haruldusega läheb õige diagnoosini jõudmiseks keskmiselt 2 aastat, mõnedel juhtudel üle 5 aasta [7].

- PNH esmased tunnused on sageli **aneemia**, vererakkude hävimisel eritunud kõrge laktaasi dehüdrogenaas (**LDH**) tase, ja **hemoglobinuuria** [8]. **Seerumi hemoglobiini tase on otsene marker hemolüüsi raskusastme määramiseks ja ravi tulemuslikkuse prognoosimiseks** [9].
- PNH peamine sümptom on **väsimus**, mis on kõige tuntavam hemolüütilise episoodi ajal [1]. Hemoglobinuuriat raporteerivad ligikaudu pooled patsiendid [1].
- Eütrotsüütide lagunemise tulemusel seerumisse vabanev hemoglobiin on neerudele toksiline, **põhjustades neerupuudulikkust ning mõjutades silelihasrakkude reguleerimist**, mis võib põhjustada gastrointestinaalspasme, kõhuvalu, väsimust, raskusi neelamisel, vasokonstriksiooni, pulmonaalset ja süsteemset hüpertensiooni ning erektsioonihäireid [8], [10], [11].
- **Tromboosi** esineb 40% patsientidel, peamiselt venoosne tromboos maksas, kõhus ja ajus. Levinud on ka süvaveenitromboos, pulmonaalembolismid ja dermaalne tromboos [8], [12].

Diagnoosi kinnitamiseks on kõige tundlikum ja kindlam meetod voolutsütomeetria, mis võimaldab tuvastada GPI-puudulikke rakke, muteerunud rakkude osakaalu ning spetsiifilist vererakkude populatsiooni, mida mutatsioon kõige enam mõjutab [13]. Sõltuvalt haiguse kliinilisest tunnustest jagatakse PNH kolmeks [13]:

- **Klassikaline PNH:** esineb selge intravaskulaarne hemolüüs; voolutsütomeetriaal >50% puudulikke GPI-ankurvalke.
- **Luuüdipuudulikkusega PNH:** kerged intravaskulaarse hemolüüsi tunnused; ilmneb luuüdipuudulikkuse sündroom (aplastiline aneemia, müelopaatia); <50% puudulikke GPI-ankurvalke.
- **Subkliiniline PNH:** puuduvad hemolüüsi tunnused; ilmneb luuüdipuudulikkuse sündroom; <10% puudulikke GPI-ankurvalke.

Epidemioloogia

PNH kui harvikaiguse esinemise ja leviku kohta on vähe andmeid. Orpha.net kohaselt on esinemissagedus 1:770 000 aastas, ning levimust on Prantsusmaal ja UK-s raporteeritud vahemikus 1 juht 62 500 kuni 80 000 isiku kohta [14]. Epidemioloogiline uuring Skandinaavia riikides leidis, et PNH esinemissagedus on keskmiselt 2,33 juhtu miljoni elaniku kohta aastas; esinemissagedus oli kõrgeim Soomes (2,98 juhtu miljoni kohta) [15]. Rahvusvahelistest andmetest lähtudes võiks PNH levijuhtude arv Eesti olla vahemikus 16–21 juhtu ning iga aasta lisandub 1,7–3,1 uut juhtu.

Eesti Hematoloogide Seltsile teadaolevalt on Eestis PNH diagnoosiga 9 isikut, kellest neli on ravil ning viis on mitteaktiivse haigusega ja ei vaja ravi [16].

Haiguskoormus

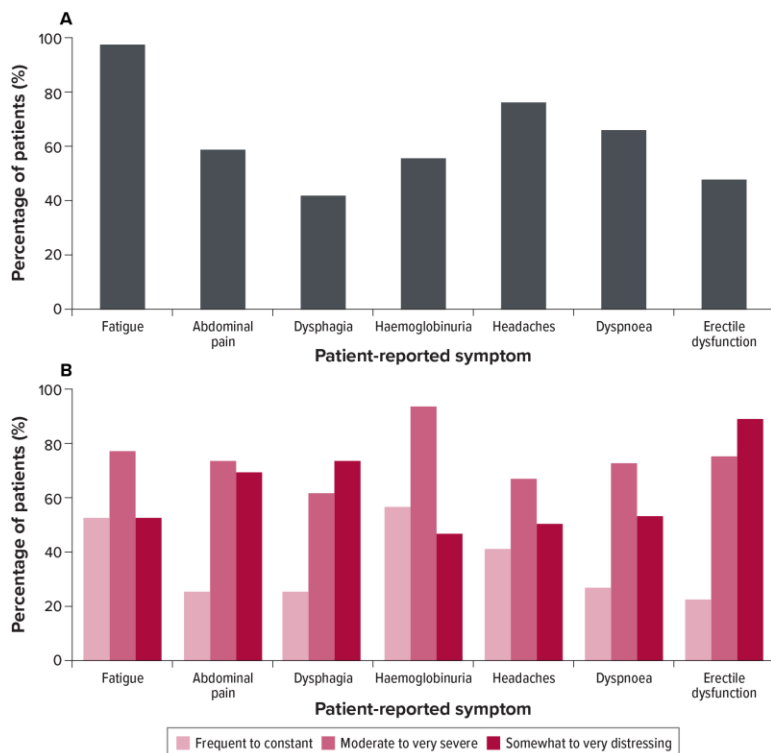
Uuring rahvusvahelise PNH registri andmete põhjal (n=4439) leidis, et PNH on seotud kõrge haiguskoormusega ning mõjutab patsientide era- ja tööelu [17], [18]:

- 51,6% patsientidel on kõrge aktiivsusega haigus,
- 61,3% on saanud erütrotsüütide ülekandeid,

- 42,8% on häiritud neerufunktsiooniga,
- 18,8% patsiente on kogenud olulisi vaskulaarseid kõrvanähte,
- 13,3% on kogenud trombootilisi sündmusi,
- 22,7% patsiente olid viimase 6-kuu jooksul PNH tõttu hospitaliseeritud,
- 17,4% tööealistest (18-59 a) olid töötud või töötasid vähem PNH tõttu,
- 26,3% täis- või osajaga töötajate hulgast olid viimase 6-kuu jooksul PNH tõttu töölt puudunud.

Sama uuring hindas sümptomikoormust ning leidis, et levinumad sümptomid on väsimus (80%), düspnea (45%), hemoglobiinuuria (45%), kõhuvalu (35%), düsfaagia (17%) ning erektsioonihäired (24% meestest) [17].

Weitz et al uurisid PNH mõju elukvaliteedile FACIT ja EORTC QLQ-C30 küsimustike abil. Joonis 1A esitab patsientide poolt raporteeritud sümptomite esinemise ja Joonis 1B esitab sümptomite mõju elukvaliteedile [19].



Joonis 1: Patsientide raporteeritud (A) PNH haigusnähtumid ja (B) nende mõju patsiendi elukvaliteedile (sümptom on: sage või pidev, mõõdukas kuni väga raske, mõõdukalt kuni palju muret põhjustav)

Suremus

Ilma ravita in PNH patsientide 10-aasta suremus 24% kuni 29% [20]–[22]. Peamised surmapõhjused on trombembolia (40-67%) [18] ja neerupuudulikkus (8-18%) [10]. Kaasuva aplastilise aneemiga patsientide hulgas on peamine surmapõhjus luuüdiapuudulikkus [1].

Rahvusvahelise PNH registri andmeil on ravitud PNH korral (n=2339) 10-aasta suremus 5,2% (Tabel 1). Halvima prognoosiga olid aplastilise aneemiga PNH patsiendid (n=374), kelle 10-aasta

suremus oli 18,4% [23].

Tabel 1: Kumulatiivne suremus pärast PNH diagnoosi ja ravi

	Uuringu populatsioon	Hemolüütiline PNH	Aplastilise aneemia PNH sündroom	Vahepealne klassifikatsioon
Patsiendid; N	2339	698	374	685
Aeg				
5 aastat	3,25% (N=1401)	2,60% (N=480)	10,97% (N=85)	1,31% (N=406)
10 aastat	5,24% (N=799)	4,50% (N=299)	18,36% (N=34)	2,28% (N=192)
15 aastat	6,74% (N=474)	5,96% (N=181)	23,73% (N=22)	3,04% (N=114)
20 aastat	8,33% (N=276)	7,51% (N=109)	29,12% (N=8)	3,84% (N=57)

PNH = paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria

Ravi

Ravis kasutatakse komplemendi inhibiitoreid (Eestis ekulizumab), mis takistavad hemolüüsi ja edasisi tekkivaid sümptomeid [24], [25]. Muud ravivõimalused hõlmavad erütrotsüütide ülekandeid aneemia raviks, antikoagulante trombofiilia korral, immuunsupressiivset ravi vereloome puudulikkuse vähendamiseks, ja rasketel juhtudel allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist [12], [13].

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Aspaveli (pegtsetakoplaan) PNH näidustuse aluseks on III faasi avatud randomiseeritud kliiniline uuring PEGASUS (APL2-302), kus võrreldi pegtsetakoplaani ekulizumabiga. Taotluse punkt 4.2 all käsitletakse uuringu kohta publitseeritud kolme artiklit:

- Hillmen et al, 2021: 16-nädala tulemused [26]
- De Latour 2022: 48-nädala tulemused [27]
- Cella et al 2022: *post-hoc* analüüs elukvaliteedi tulemustest [28]

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Uuringu sihtgrupp oli täiskasvanud (≥ 18 aastased) PNH diagnoosiga patsiendid, kelle hemoglobiini tase oli $< 10,6$ g/dL ning kes olid saanud vähemalt 3 kuud enne uuringu algust ekulizumabiga ravi.

Koguvalim oli 80 patsienti, kes randomiseeriti kahte rühma:

- Pegtsetakoplaan n=41
- Ekulizumab n=39

Patsientide baasnäitajad olid tasakaalus (Tabel 2). Enamik (61%) patsiente olid naissoost. Keskmine vanus oli pegtsetakoplaani rühmas

50 aastat ja ekulizumabi rühmas 47 aastat. Hemoglobiini algtaase oli rühmades vastavalt 8,69 ja 8,68 g/dL. Mõlemas rühmas olid patsiendid viimase 12 kuu jooksul saanud keskmiselt 10 vereülekannet. Ekulizumab ravi kestus oli rühmades vastavalt 4,4 ja 3,4 aastat; 30% patsiente said ekulizumabi annust >900 mg. [26].

Tabel 2: Uuringurühmade baasnäitajate võrdlus

Tunnus	Pegtsetakoplaan (N = 41)	Ekulizumab (N = 39)
Vanus		
• Keskmine (vahemik)	50,2 (19-81)	47,3 (23-78)
• >65 aastased; N(%)	10 (24)	7 (18)
Naised; N(%)	27 (66)	22 (56)
Rass; N(%)		
• Valgenahalised	24 (59)	25 (64)
• Mustanahalised	2 (5)	0
• Aasia päritolu	5 (12)	7 (18)
• Muu	0	1 (3)
• Ei raporteeritud	10 (24)	6 (15)
Kehamassiindeks	26,7±4,3	25,9±4,3
Vereülekandeid ei ole tehtud viimase 12 kuu jooksul; N(%)	10 (24)	10 (26)
Eelnev aplastilise aneemia diagnoos; N(%)	11 (27)	9 (23)
Keskmine aeg kulunud PNH diagnoosiks; aastad (vahemik)	6,0 (1-31)	9,7 (1-38)
Eelneva ekulizumab ravi pikkus; aastad (vahemik)	4,4 (0,4-17,1)	3,4 (0,3-13,8)
Eelneva ekulizumab ravi annus; N(%)		
• 900 mg	26 (63)	30 (77)
• 1200 mg	13 (32)	9 (23)
• 1500 mg	2 (5)	0
Vereliistakud – x10 ⁹ /L	166,6±98,3	146,9±68,8
≥4 vereülekannet viimase 12 kuu jooksul; N(%)	21 (51)	23 (59)
Hemoglobiin – g/dL	8,69±1,08	8,68±0,89
Retikulotsüütide arv – x10 ⁹ /L (normvahemik)	217,5±75,0 (30-120)	216,2±69,1 (30-120)
LDH – U/L (normvahemik)	257,5±97,6 (113-226)	308,6±284,8 (113-226)
Totaalne bilirubiin - μmol/L (normvahemik)	42,5±31,5 (1,7-18,8)	40,5±26,6 (1,7-18,8)
Kaudne bilirubiin - μmol/L	34,7±28,5	32,9±23,0
FACIT – F skoor	32,2±11,4	31,6±12,5

FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (funktsionaalne hinnang kroonilise haiguse teraapiale – väsimus); LDH: laktaasi dehüdrogenaas.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Pegtsetakoplaani manustati subkutaanse infusioonina annuses 1080 mg 2x nädalas. Kui ravivastus oli ebapiisav, siis oli lubatud ravimit manustada 1080mg iga kolme päeva järel [26].

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

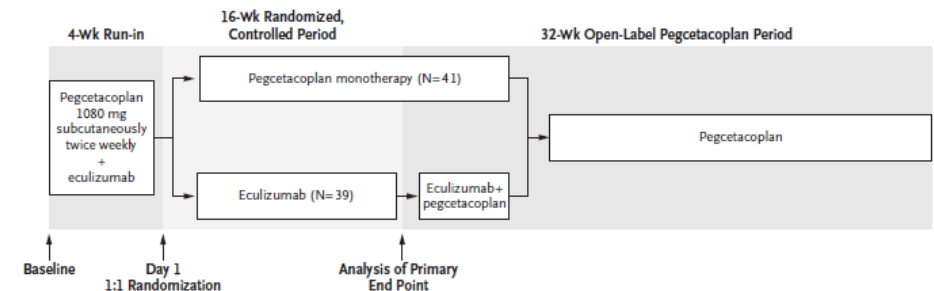
Ekulizumabi manustati intravenoosselt annusevahemikus 900-1500mg (vastavalt individuaalsele ravivastusele) iga kahe nädala järel [26].

4.2.4 Uuringu pikkus

Uuring koosnes kolmest erinevast perioodist (Joonis 2):

- **4-nädalane eelperiood** (*run-in*), mil patsiendid said lisaks oma tavapärasele ekulizumabi annusele subkutaanse infusioonina 1080 mg pegtsetakoplaani 2x nädalas.
- **16-nädalane randomiseeritud periood**, mil patsiendid said monoravi kas ekulizumabi või pegtsetakoplaaniga.
- **32-nädalane avatud sildiga periood**, kus kõik patsiendid said pegtsetakoplaani.

Kokku oli uuringuperiood 52 nädalat [26].



Joonis 2: Uuringu ülesehitus

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja

Hemoglobiini taseme muutus randomiseeritud perioodil [26].

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Pegtsetakoplaaniga saavutati kiire ja püsiv oluline paranemine hemoglobiini tasemes.

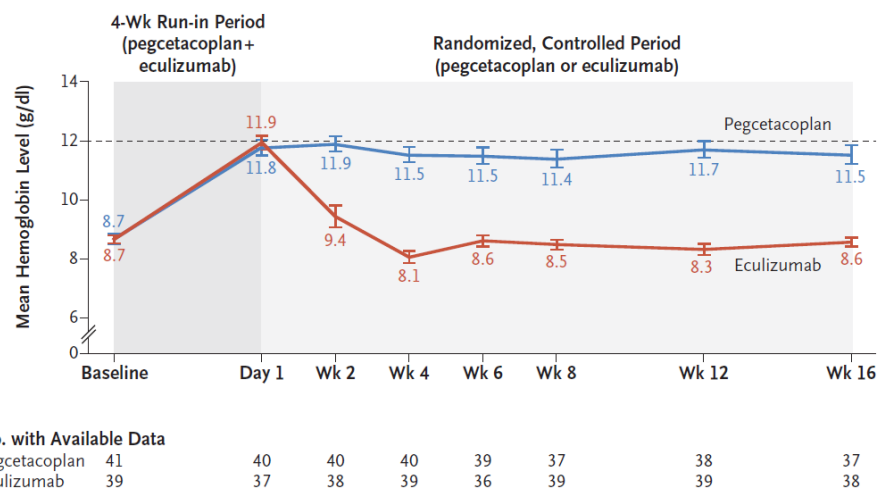
Hemoglobiini taseme muutus randomiseeritud perioodil:

Pegtsetakoplaan: +2,37g/dl

Ekulizumab: -1,47g/dl

Vahe: 3,84g/dl (95% CI: 2,33-5,34; **P<0,0001**) [26].

Kõrgem hemoglobiini tase ilmnis pegtsetakoplaani grupis juba pärast 2 nädalat ravi ning püsis randomiseeritud perioodi ajal stabiilne. Ekulizumabi grupis hemoglobiini tase aga langes (Joonis 3) [26].



Joonis 3: Hemoglobiini taseme muutus eelperioodil ja

randomiseeritud perioodil

Märkus: Katkendjoon näitab naiste hemoglobiini normväärtuse alampiiri.

Pegtsetakoplaani paremus ilmnes sõltumata viimase aasta jooksul saadud vereülekannete arvust (alla või üle nelja) (Tabel 3).

Tabel 3: Hemoglobiini taseme muutus kogupopulatsioonis ja vastavalt vereülekannete arvule

Subgroup	No. of Patients		Adjusted Change in LS Mean Hemoglobin		Difference (95% CI)
	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan g/dl±SE	Eculizumab g/dl±SE	
Censored for transfusion events, all values after intercurrent events set to missing	41	39	2.37±0.36	-1.47±0.67	3.84 (2.33–5.34)
All available data, regardless of transfusion events	41	39	2.66±0.25	-0.03±0.26	2.69 (1.99–3.38)
No. of transfusions in previous 12 mo					
<4	20	16	2.97±0.36	-0.01±0.49	2.98 (1.73–4.23)
≥4	21	23	2.11±0.60	-4.02±2.40	6.13 (0.79–11.48)

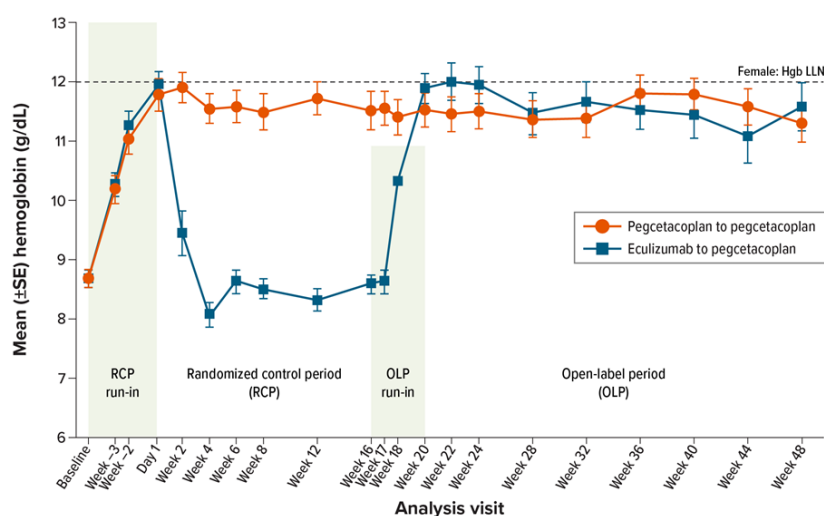
Hemoglobiini tase avatud sildiga perioodil

Pidevalt pegtsetakoplaani saanud patsientidel püsis hemoglobiini tase stabiilne. Patsiendid, kes vahetati ekulizumab ravilt pegtsetakoplaanile, kogesid olulist hemoglobiini taseme tõusu (Tabel 4). [27]

Tabel 4: Hemoglobiini taseme muutus avatud sildiga perioodil

Rühm	Hemoglobiin 16. nädalal	Hemoglobiin 48. nädalal	Muutus
Pidev pegtsetakoplaan	11,54 g/dl	11,30 g/dl	p=0,14 (mitte oluline)
Ekulizumab → pegtsetakoplaan	8,58 g/dl	11,57 g/dl	P<0,0001

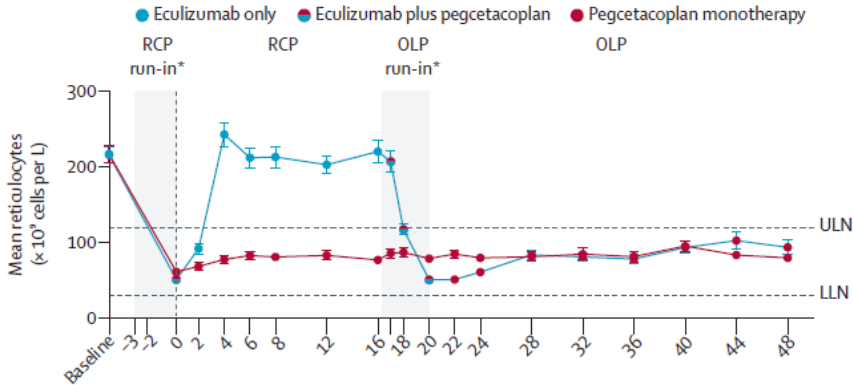
48. nädalal olid mõlema grupi hemoglobiini tasemed sarnased (P=0,27) (Joonis 4). [27]



Joonis 4: Muutused keskmises hemoglobiini tasemes 48 nädala jooksul.

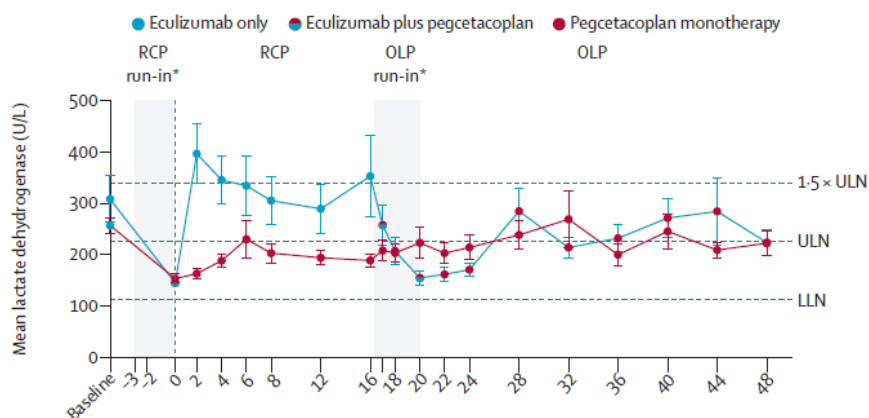
Katkendjoon näitab naiste hemoglobiini normväärtuse alampiiri.

RCP: randomiseeritud kontrollperiood; OLP: avatud sildi periood; SE: standardhälve.

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<p>Teised tulemusnäitajad kontrollperioodil [26] ja avatud sildi perioodil [27]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vereülekannete vajadus • Retikulotsüütide arvu muutus • LDH taseme muutus • FACIT-F skoori muutus • Ravimiohutus • EORTC QLQ-C30 skoori muutus [28]
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>1. Pegtsetakoplaaniga on oluliselt rohkem patsiente vereülekande-vabad.</p> <p>Vereülekande-vabade patsientide osakaal randomiseeritud perioodil: [31]</p> <p>Pegtsetakoplaan: n=35 (85%) Ekulizumab: n=6 (15%) P<0,0001</p> <p>Ekulizumabi rühma patsientidest olid pärast pegtsetakoplaanile üleminekut vereülekande-vabad 28 patsienti (72%). Terve 48-nädalase uuringu vältel vajas pegtsetakoplaani rühmas vereülekannet 30 patsienti (73%) [27].</p> <p>2. Pegtsetakoplaaniga saavutavad oluliselt rohkem patsiente normaalpiirides retikulotsüütide arvu</p> <p><u>Retikulotsüütide arvu muutus randomiseeritud perioodil võrreldes algtasemega [26]</u></p> <p>Pegtsetakoplaan: $-136 \pm 7 \times 10^9/L$ Ekulizumab: $+28 \pm 12 \times 10^9/L$ P<0,0001</p> <p>Pegtsetakoplaani rühmas püsis retikulotsüütide arv uuringu vältel normaalpiirides (Joonis 5). Ekulizumabi monoravi ajal oli retikulotsüütide arv oluliselt üle normi, kuid pärast pegtsetakoplaanile vahetamist avatud sildiga faasis see näitaja normaliseerus [27].</p>  <p>Joonis 5: Retikulotsüütide arvu muutus uuringus 48 nädala jooksul. RCP: randomiseeritud kontrollperiood; OLP: avatud sildi periood; ULN: normaaltaseme ülempiir; LLN: normaaltaseme alampiir.</p>

3. LDH tase püsis pegtsetakoplaaniga enamasti normaalpiirides

Randomiseeritud perioodil oli 71% patsientidel pegtsetakoplaani rühmas LDH tase normpiirides, võrreldes 15% patsientidega ekulizumabi rühmas (Joonis 6). Ekulizumabi rühmas langes LDH tase pärast pegtsetakoplaanile vahetamist avatud sildiga faasis [27].



Joonis 6: LDH taseme muutus uuringus 48 nädala jooksul.

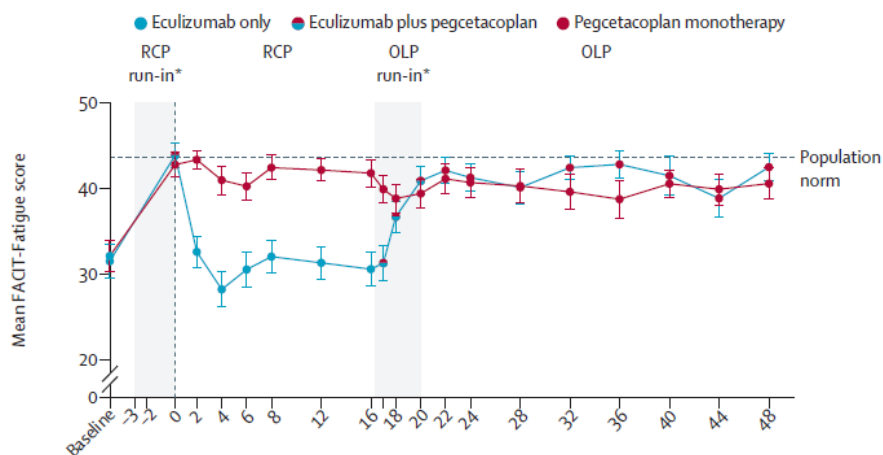
RCP: randomiseeritud kontrollperiood; OLP: avatud sildi periood; ULN: normaaltaseme ülempiir; LLN: normaaltaseme alampiir.

4. Pegtsetakoplaani rühma patsiendid raporteerisid olulist paranemist väsimuse sümptomis

Väsimust hinnati FACIT-F küsimustikuga, mis ulatub 0 kuni 52 punkti ja kõrgem skoor tähendab vähem väsimust. Terve inimese puhul loetakse normaalseks skoori 43,6 punkti; uuringus osalejate keskmine skoor oli 32 punkti. Kliiniliselt tähenduslikuks muutuseks loetakse >3 punktilist tõusu.

Randomiseeritud perioodil paranes pegtsetakoplaani rühmas FACIT-F skoor **+9,2 punkti** võrra, ekulizumabi rühmas vähenes **-2,7 punkti** võrra, andes rühmade vaheliseks erinevuseks kokku 11,9 punkti (95% CI: 5,49-18,25; **P<0,0005**) [26].

Pegtsetakoplaani rühmas püsis FACIT-F skoor 48 nädala vältel. Ekulizumabi rühmas tõusis skoor pärast pegtsetakoplaani ravile üleminekut (Joonis 7) [27].



Joonis 7: FACIT-F skoori muutused uuringus 48 nädala jooksul.

RCP: randomiseeritud kontrollperiood; OLP: avatud sildi periood; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (funktsionaalne hinnang kroonilise haiguse teraapiale – väsimus)

5. Pegtsetakoplaani rühma patsiendid raporteerisid olulist paranemist elukvaliteedis

Elukvaliteeti hinnati EORTC QLQ-C30 küsimustikuga, mis koosneb üheksast funktsionaalsest skaalast, kolmest sümptomiskaalast ja ühest üldskaalast. Skoorid ulatuvad 0 kuni 100 punkti; funktsionaalsetel skaaladel tähistab kõrgem skoor paremat funktsioneerimist, sümptomite skaalal tähistab kõrgem skoor raskemat sümptomit. Kliiniliselt oluliseks loetakse vähemalt 10-punktilist muutust.

Tabel 5 loetleb EORTC QLQ-C30 küsimustiku tulemused. Olulised paranemised esinesid üldises elukvaliteedi skooris, füüsilises, rolli ja sotsiaalses funktsioonis, ning väsimuse ja düspnea sümptomites. [28].

Tabel 5: EORTC QLQ-C30 skoori muutused uuringus pärast 16. nädalat ravi

	PEG (N=41)		EKU (N=39)	
	Baas (SH)	Muutus 16. nädalaks (SH)	Baas (SH)	Muutus 16. nädalaks (SH)
GHS/QoL funktsionaalne skoor	56,3 (20,39)	15,44 (3,05)	56,53 (20,24)	-3,83 (3,13)
Füüsiline	71,38 (20,23)	16,20 (2,34)	72,11 (20,14)	0,53 (2,44)
Rolli	63,82 (29,56)	16,15 (4,11)	59,65 (33,92)	-6,93 (4,25)
Emotsionaalne	72,36 (25,38)	6,26 (3,39)	69,59 (22,67)	-2,65 (3,49)
Kognitiivne	76,02 (24,45)	5,37 (3,21)	75,23 (25,95)	-8,87 (3,34)
Sotsiaalne	69,51 (28,82)	13,18 (3,40)	64,86 (32,82)	-0,16 (3,54)
Sümptomite skoorid				
Väsimus	49,59 (29,09)	-22,34 (3,31)	50,29 (24,74)	-0,47 (3,41)
Iiveldus ja oksendamine	3,66 (8,75)	-0,10 (2,40)	5,26 (11,69)	6,13 (2,39)
Valu	19,51 (26,85)	1,31 (4,11)	15,79 (25,10)	9,48 (4,19)

Düspnea	33,33 (27,90)	-21,26 (3,61)	43,86 (32,05)	-3,86 (3,70)
Unetus	32,52 (34,55)	-9,63 (3,61)	29,82 (29,80)	-5,53 (3,72)
Isu kadu	12,20 (17,88)	-4,68 (2,98)	13,16 (23,94)	2,06 (3,05)
Kõhukinnisus	11,38 (20,56)	3,38 (2,81)	10,81 (22,30)	-5,60 (2,87)
Kõhulahtisus	11,38 (23,11)	-0,33 (3,45)	11,71 (21,11)	8,27 (3,57)
Majanduslikud raskused	18,70 (26,93)	-8,99 (3,62)	24,32 (37,39)	0,89 (3,84)

SH = standardhälve; PEG = pegtsetakoplaan; EKU = ekulizumab; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 skoor; GHS/QoL = globaalne ravistaatus/elukvaliteet

6. Pegtsetakoplaani ohutusprofiil on sarnane ekulizumabiga

Kõrvaltoimeid täheldati kontrollperioodil 36 (88%) patsiendil pegtsetakoplaani grupis ja 34 (87%) patsiendil ekulizumabi grupis [26]. Sarnane kõrvaltoimete arv oli ka avatud sildi perioodil mõlemas grupis, kus said kõik patsiendid pegtsetakoplaani (vastavalt 95% vs 87%) (Tabel 6) [27].

Tõsiste kõrvaltoimete arv kontrollperioodil oli samuti sarnane mõlemas grupis. Kokku oli teavitanud rasketest kõrvaltoimetest 7 (17%) patsienti pegtsetakoplaani ja 6 (15%) patsienti ekulizumabi grupis [26]. Tõsiste kõrvaltoimete arv oli mõlemas grupis kõrgem avatud sildi perioodil (vastavalt 26% vs 21%) (Tabel 6) [27].

Nakkushaigustest teavitati kontrollperioodil 12 (29%) patsiendil pegtsetakoplaani ja 10 (26%) patsienti ekulizumabi grupis [26]. Avatud sildi perioodil teavitati nakkushaigustest mõlemas grupis vastavalt 21 (54%) patsiendil pegtsetakoplaani grupis ja 21 (55%) patsiendil ekulizumabi grupis (Tabel 6) [27].

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed kontrollperioodil [26] ja avatud sildi perioodil [27] mõlemas grupis on kujutatud Tabelis 6.

Tabel 6: Sagedased kõrvaltoimed kontrollperioodil ja avatud sildi perioodil.

	Kontrollperiood		Avatud sildi periood	
	PEG (N=41)	EKU (N=39)	EKU→ PEG (N=39)	PEG→ PEG (N=38)
Kõik kõrvaltoimed	36 (88%)	34 (87%)	37 (95%)	33 (87%)
Tõsised raviga seotud kõrvaltoimed	7 (17%)	6 (15%)	10 (26%)	8 (21%)
Kõige sagedased kõrvaltoimed				
Süstekoha reaktsioonid	15 (37%)	1 (3%)	13 (33%)	7 (18%)
Kõhulahtisus	9 (22%)	1 (3%)	5 (13%)	5 (13%)
Läbimurde hemolüüs	4 (10%)	9 (23%)	8 (21%)	7 (18%)
Peavalu	3 (7%)	9 (23%)	3 (8%)	5 (13%)
Väsimus	2 (5%)	6 (15%)	7 (18%)	1 (3%)
Raviga seotud kõrvaltoimed				
Infektsioonid	12 (29%)	10 (26%)	21 (54%)	21 (55%)
Tromboos	0	0	1 (3%)*	1 (3%)*

* Tromboosi juhtumid ei olnud seotud pegtsetakoplaani preparaadi raviga ja patsiendid ei

	<p>katkestanud ravikuuri. PEG: pegtsetakoplaan; EKU: ekulizumab</p> <p>Terve uuringu jooksul katkestasid ravi 13 (16%) patsienti (N=80) (Tabel 7).</p> <p>Kontrollperioodil katkestasid ravi 3 (7%) patsienti pegtsetakoplaani ravigrupis tõsiste kõrvaltoimete tagajärjel (läbimurde hemolüüs). Kontrollperioodil ei katkestanud ravi mitteükski ekulizumabi ravi saanud patsienti [27].</p> <p>Avatud sildi perioodil katkestasid ravi 3 (8%) ainult pegtsetakoplaani saanud patsienti, millest 2 oli raviga mitteseotud tõsised kõrvaltoimed (ühel oli lümfoom, üks suri COVID-19 tagajärjel) ja 1 patsiendil raviarst katkestas ravi pantsütopeenia tõttu [27]. Ekulizumabilt pegtsetakoplaanile üle läinud patsientidest katkestasid ravi 6 (15%) patsienti. Neist 3 (8%) patsienti katkestasti tõsiste raviga seotud kõrvaltoimete tõttu (ühel oli hemolüüs, ühel hemolüütiline aneemia, ühel hüpersensitiivne pneumoonia) ja 3 (8%) patsienti katkestasid ravist mittetingitud põhjustel (ühel oli leukeemia, ühel luuüdi puudulikkus, ühel läbimurde hemolüüs) [27]. Lisaks katkestas ravi hilisemal jälgimisperioodil üks patsient, kes läks üle ekulizumabilt pegtsetakoplaanile, seoses tõsise arvatava pegtsetakoplaanist tingitud mesenteriaalse isheemia tõttu [27].</p> <p>Tabel 7: Ravikatkestused uuringu jooksul.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Kontrollperiood</th> <th colspan="2">Avatud sildi jälgimisperiood</th> <th rowspan="2">+</th> </tr> <tr> <th>PEG (N=41)</th> <th>EKU (N=39)</th> <th>EKU → PEG (N=39)</th> <th>PEG → PEG (N=38)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kogu ravikatkestus</td> <td>3 (7%)</td> <td>0</td> <td>7 (18%)</td> <td>3 (8%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ravist tingitud juhtumid</td> <td>3 (7%)</td> <td>0</td> <td>4 (10%)</td> <td>1 (2%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>PEG: pegtsetakoplaani; EKU: ekulizumab</p>		Kontrollperiood		Avatud sildi jälgimisperiood		+	PEG (N=41)	EKU (N=39)	EKU → PEG (N=39)	PEG → PEG (N=38)	Kogu ravikatkestus	3 (7%)	0	7 (18%)	3 (8%)		Ravist tingitud juhtumid	3 (7%)	0	4 (10%)	1 (2%)	
	Kontrollperiood		Avatud sildi jälgimisperiood		+																		
	PEG (N=41)	EKU (N=39)	EKU → PEG (N=39)	PEG → PEG (N=38)																			
Kogu ravikatkestus	3 (7%)	0	7 (18%)	3 (8%)																			
Ravist tingitud juhtumid	3 (7%)	0	4 (10%)	1 (2%)																			

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • Reaktsioonid süstekohas: need on muu hulgas punetus (erüteem), turse, kihelus, verevalumid ja valu. Need kõrvaltoimed mööduvad tavaliselt mõne päevaga. • Nina, kõri või hingamisteede nakkus (ülemiste hingamisteede infektsioon) • Kõhulahtisus • Vere punaliblede hävinemine (hemolüüs) • Kõhuvalu • Peavalu • Väsimus • Palavik ehk kõrge kehatemperatuur • Köha • Kuseteede nakkus

	<ul style="list-style-type: none"> • Kohustuslike vaksineerimistega kaasnenud tüsistused • Peapööritus • Valu kätes ja jalgades (valu jäsemetes) • Liigesevalu (artralgia) • Seljavalu
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • Süstekoha reaktsioon, nt naha punetus või kõvenemine • Kõrva-, suu- või nahanakkus • Kurguvalu • Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), mis võib tavalisest kergemini põhjustada veritsuse või verevalumite teket • Ninaverejooks • Nahapunetus (erüteem) • Lihasevalu (müalgia) • Mao- ja soolenakkus, mille sümptomiteks võivad olla kerge kuni raske iiveldus, oksendamine, krambid, kõhulahtisus (seedetrakti infektsioon) • Maksaanalüüsides väärtuste suurenemine • Hingamisraskus (düspnoe) • Vere kaaliumisisalduse vähenemine (hüpokaleemia) • Vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia) • Neerutalitluse häired • Ärevus • Uriini värvuse muutumine • Kõrge vererõhk • Lihasekrambid • Ninakinnisus • Lööve • Verenakkus (sepsis) • Seennakkus • Hingamisteede nakkus • Viirusnakkus • Bakteriaalne nakkus • Odraiva
Rasked kõrvaltoimed	<ul style="list-style-type: none"> • Raske nakkus (suurendab kapseldunud bakterite nakkuse tekkeriski) • Hemolüüs • Sepsis
Võimalikud tüsistused	-
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Kapseldunud bakterite põhjustatud rasked infektsioonid</p> <p>Pegtsetakoplaani kasutamine võib tekitada eelsoodumuse kapseldunud bakterite, sh <i>Neisseria meningitidis</i>'e, <i>Streptococcus pneumoniae</i> ja <i>Haemophilus influenzae</i> põhjustatud raskete infektsioonide tekkeks. Infektsiooni tekkeriski vähendamiseks tuleb kõik patsiendid kohalike kohaldatavate suunise kohaselt vaksineerida nende bakterite vastu vähemalt 2 nädalat enne ASPAVELI manustamist, välja arvatud juhul, kui ravi edasilükkamise risk ületab infektsiooni tekkeriski. Juhul kui patsiendid on varasemalt vaksineeritud nende bakterite vastu, siis tuleb</p>	

kontrollida, et vaktsineerimine on toimunud 2 aasta jooksul enne ASPAVELI'ga ravi alustamist. Kui on näidustatud viivitamatu ravi, tuleb nõutavad vaktsiinid manustada niipea kui võimalik ja patsient peab saama kohe pärast vaktsineerimist 2 nädalat ravi sobivate antibiootikumidega [29].

Vaktsineerimine ei pruugi olla raske infektsiooni ennetamiseks piisav. Kõiki patsiente tuleb jälgida kapseldunud bakterite, sh *Neisseria meningitidis'e*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* põhjustatud infektsioonide varaste nähtude suhtes, neid tuleb hinnata kohe, kui kahtlustatakse infektsiooni, ja ravida vajaduse korral sobivate antibiootikumidega. Patsiente tuleb teavitada nendest nähtudest ja sümptomitest ning sellest, kuidas saada kohest meditsiinilist abi [29].

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest. Raske ülitundlikkusreaktsiooni (sh anafülaksia) tekkimisel tuleb ASPAVELI infundeerimine kohe lõpetada ja alustada asjakohast ravi [29].

Süstekoha reaktsioonid

ASPAVELI subkutaanse kasutamise seoses on teatatud süstekoha reaktsioonidest. Patsientidele tuleb nõuetekohaselt õpetada õigeid süstimistehnikaid [29].

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenus	396R	Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi ekulizumabiga

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhisisuse tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. American Society of Hematology [6]	2016	Puuduvad	-
		PNH ravivalikuteks on toetav sümptomaatiline ravi, allogeenne vereloometüvirakkude siirdamine ja ekulizumab.	-
2. PNH Education and Study Group	2016	Puuduvad	-
		PNH sümptomaatiliseks raviks	-

(PESG) guidelines [11]		võib kasutada ekulizumabi ja sellele toetavat ravi (nt vereülekanne, suukaudne raud, antikogulandid).	
3. Brazil Consensus Guidelines [30]	2021	Puuduvad	-
		Klassikalise PNH raviks võib kasutada ekulizumabi. Luuüdi puudulikkusega PNH korral tuleks ravida vastavaid sümptomeid või kasutada ekulizumabi. Subkliiniline PNH ei vaja ravi.	-
4. NICE [31]	2022	Pegtsetakoplaan on soovitatud PNH raviks täiskasvanud patsientidel, kes on aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga.	-

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseadusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Pegtsetakoplaan (ASPAVELI) on C3-inhibiitor, mis aitab kaasa komplementide kaskaadi ulatuslikule reguleerimisele, toimides proksimaalselt nii C3b (C3-komplementvalgu aktiveeriv fragment) kui ka membraaniründe kompleksi (*membraane attack complex*, MAC) moodustumisele, kontrollides selle abil ekstravaskulaarset hemolüüsi (EVH) ja intravaskulaarset hemolüüsi (IVH) käivitavaid mehhanisme [29]. Võrdlusena, ekulizumab mõjub ainult IVH-le, kuid mitte EVH-le.

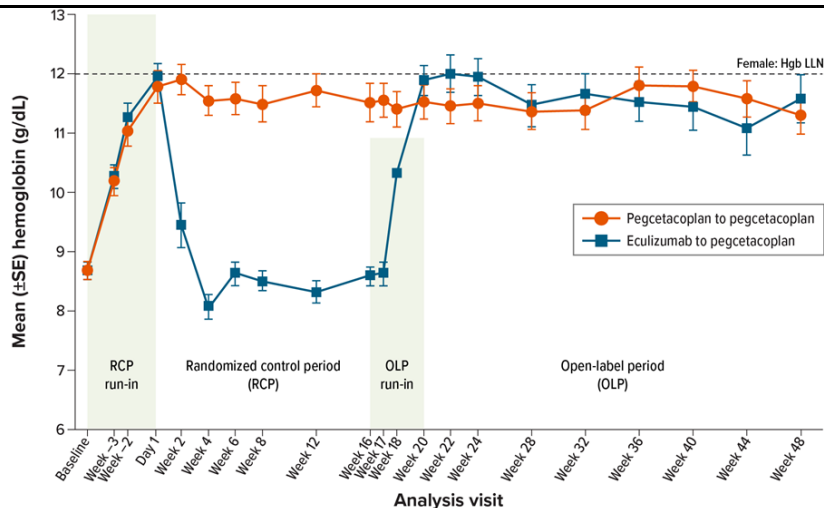
Tänu erinevale toimemehhanismile, on pegtsetakoplaanil eeliseid ekulizumabi ees PNH ravis:

1. Hemoglobiini tase paranes tunduvalt pegtsetakoplaani rühmas võrreldes ekulizumabiga.

III faasi uuring PEGASUS näitas, et pegtsetakoplaan raviga saavutatakse normilähedane hemoglobiin esimese nelja ravinädala jooksul ning hemoglobiini tase püsis stabiilne 48-nädala jooksul. Ekulizumab raviga jäi hemoglobiin oluliselt alla normtaseme (**Joonis 8**) [26], [27].

Madal hemoglobiini tase viitab sellele, et punaste vereliblede lagunemisel on seerumisse vabanenud vaba hemoglobiin. Vaba hemoglobiin ammendab lämmastikoksiidi; vähenenud lämmastikoksiid võib põhjustada trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni, mis tõstab tromboosiriski. Kuna lämmastikoksiid on vajalik silelihaste reguleerimiseks, siis kaasnevad sümptomid nagu seedetrakti spasmid, kõhuvalu, neelamisraskused, vasokonstriksioon, ja muud häired [8]. Madala hemoglobiini taseme tõttu vajasisid 85%-i ekulizumabiga ravitud patsientidest vereülekanndeid, võrreldes 15% patsientidega pegtsetakoplaani rühmas [26].

Vereülekannded on aegavõtvad ning põhjustavad koormust nii tervishoiusüsteemile kui patsiendile. Sagedased vereülekannded võivad põhjustada raua ülekoormust, mille tagajärjel tekivad elundikahjustused [32], [33]. Näiteks on leitud, et PNH patsientidel on 6 korda kõrgem risk kroonilise neeruhaiguse tekkeks kui üldelanikkonnal [34]. Pidevad vereülekannded segavad patsiendi igapäevaelu ja panevad koormuse tervishoiuressurssidele: on leitud, et keskmine haiglakülastus vereülekannde saamiseks oli 4,2 tundi (95% CI 3,64-4,81) [35].



Joonis 8: Muutused keskmises hemoglobiini tasemes 48 nädala jooksul.

Katkendjoon näitab naiste hemoglobiini normväärtnuse alampiiri.

RCP: randomiseeritud kontrollperiood; OLP: avatud sildi periood; SE: standardhälve.

2. Elukvaliteedi kasu pegtsetakoplaaniga.

PEGASUS uuringus paranes pegtsetakoplaani raviga väsimus (PNH enimraporteeritud sümptom) oluliselt rohkem kui ekulizumabi raviga (muutus FACIT väsimuse skooris $-22,34 \pm 3,34$ vs $-0,47 \pm 3,41$). See on kliiniliselt oluline vahe, kuna tähenduslikuks loetakse vähemalt 3-punktilist paranemist. Uurijate hinnangul on paranemine seotud kroonilise hemolüütilise aneemia lahenemisega ning pikaajalise vabadusega vereülekannetest.

Pegtsetakoplaani raviga paranes oluliselt ka üldine elukvaliteedi funktsionaalne skoor (GHS/QoL), samas kui ekulizumabi rühmas esines elukvaliteedi skoori langus (vastavalt muutused $15,44 \pm 3,05$ vs $-3,83 \pm 3,13$) [28].

3. ASPAVELI't on patsientidel võimalik manustada iseseisvalt (pärast juhendamist); ekulizumabiga tuleb manustada tervishoiutöötaja poolt veenisiseselt.

Pegtsetakoplaani manustatakse nahaaluselt, mis pärast haiglapersonali juhendamist on võimalik patsiendil iseseisvalt teostada [29]. Väiksem haiglakülastuste arv vähendab tervishoiukulutusi ning säästab patsiendi aega. Ekulizumabi tuleb manustada veenisiseselt, mida saab teostada vaid haiglapersonal [36].

4. Pegtsetakoplaani ja ekulizumabi ravi ohutusprofiilid on sarnased.

Kõrvaltoimeid täheldati PEGASUS uuringu ravirühmades sarnasel määral: 88% patsientidel pegtsetakoplaani rühmas ja 87% patsientidel ekulizumabi rühmas. Tõsiseid kõrvaltoimeid täheldati 17% pegtsetakoplaani ravitud patsientidel ja 15% ekulizumabi ravi saanud patsientidel. Küll erinevad millised sagedased kõrvaltoimed on kummalgi ravivõimalusel. Kõige sagedasem kõrvaltoime pegtsetakoplaani ravi saades on süstekoha reaktsioon (37%), kuid enamik reaktsioone olid kerged ja esinesid vaid ravi alguses. Ekulizumabi ravi põhjustab aga tihedamini läbimurde hemolüüsi (23%) ja peavalu (23%), mis on harvem pegtsetakoplaani ravi saanud patsientidel (vastavalt 10% ja 7%) [26].

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Pegtsetakoplaani võib manustada tervishoiutöötaja või patsient ise või hooldaja (pärast nõuetekohast juhendamist). Ravimit tuleb kasutada täpselt nii nagu arst on seletanud [29]. ASPAVELI on mõeldud süstlapumba abil naha alla infundeerimiseks (tilgutamiseks). Ravimit tuleb hoida 2°C...8°C juures valguse eest kaitstult. Ravim säilib avamata kujul 2 aastat [29].

Enne ravimi manustamist

Vähemalt 2 nädalat enne ASPAVELI ravi alustamist vaatab arst üle patsiendi terviseandmed ja võib teha patsiendile ühe või mitu vaksineerimist (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* vastu) [29]. Kui ravi edasilükkamise risk ületab infektsiooni tekkeriski, tuleb vaksineerida ja pärast seda määrata 2 nädalat ravi antibiootikumidega [29].

Annustamine

Pegtsetakoplaani manustatakse kaks korda nädalas 1080 mg subkutaanse infusioonina eraldi müüdava, süstlapumbaga juhitava infusioonisüsteemiga, millega saab manustada kuni 20 ml annuseid. Kaks korda nädalas manustatavad annused tuleb manustada iga ravinäda 1. päeval ja 4. päeval [29].

PNH on krooniline haigus ja ravi ASPAVELI'ga on soovitatav jätkata kogu patsiendi eluaja jooksul, välja arvatud juhtudel, kui ravi lõpetamine selle ravimpreparaadiga on kliiniliselt näidustatud [29].

Patsiendid, kes viiakse üle ravilt C5 inhibiitoriga (ekulizumab) ravile ASPAVELI'ga

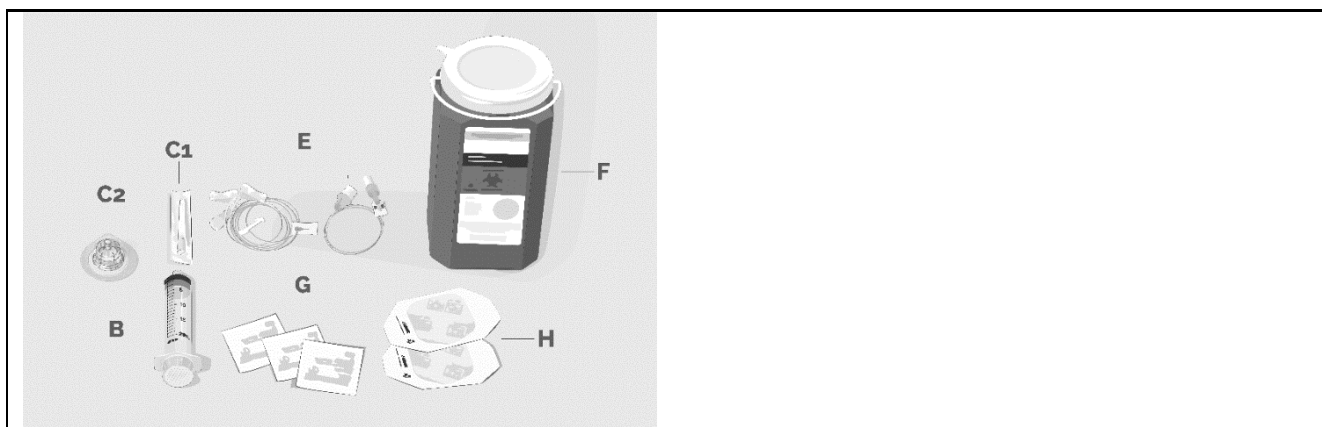
Ravi järsust lõpetamisest tingitud hemolüüsi tekkeriski minimeerimiseks manustakse patsiendile esimesel 4 nädalal 1080 mg pegtsetakoplaani subkutaanselt kaks korda nädalas lisaks samaaegsele ravile C5 inhibiitoriga [29]. Pärast 4 nädala möödumist peab patsient enne ASPAVELI monoterapia alustamist lõpetama ravi C5 inhibiitoriga [29].

ASPAVELI annuse kohandamine

Juhul kui patsiendil on laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) aktiivsus suurem kui 2 x normi ülempiir, võib mina üle raviskeemile 1080 mg igal kolmandal päeval (nt 1. päeval, 4. päeval, 7. päeval, 10. päeval, 13. päeval jne) [29]. Annuse suurendamise korral tuleb LDH aktiivsust kontrollida vähemalt 4 nädala jooksul kaks korda nädalas [29].

Manustamine

1. Võtke ravim ligikaudu 30 min enne manustamist toatemperatuurile. Võtke välja vajalikud tarvikud (Joonis 9) [29].



Joonis 9: Näide tarvikute kohta.

A. Süstlapumbaga juhitud infusioonisüsteem ja tootja juhised (ei ole joonisel näidatud). B. Sobiv süstal. C1. Süstlanõel VÕI C2. Nõelata ülekandeseade ravimi välja tõmbamiseks viaalist. D. Infusioonikomplekt (ei ole joonisel näidatud, oleneb seadme tootja juhistest). E. Infusioonivoolikud ja Y-konnektor (kui vaja). F. Teravate jäätmete mahuti. G. Alkoholiga immutatud lapid. H. Marli ja plaaster või läbipaistev kate.

2. Viaali vedelik peab olema selge ja värvitu kuni kergelt kollakas. Visuaalselt erinevat ravimit kasutada ei tohi. Eemaldage viaali kate ja kinnitage viaal viaaliadapterile VÕI steriilselt tõmmake süstlasse viaalist vedelik, mis kinnitatakse infusioonipumpa [29].

3. Pange valmis infusioonipumba tarvikud ja pumba ning voolikute ettevalmistamiseks järgige seadme tootja poolt antud juhiseid [29].

4. Valmistage ette valitud kehapiirkond infusiooniks. Võtke infusioonikohal nahk pöidla ja nimetissõrme vahele. Suruge nõel nahka ja kinnitage see steriilse marlilapi ja plaastri või läbipaistva kattega infusioonikohale. Alustage infusiooniga vastavalt seadme tootja juhistele [29].

5. Infusioon kestab tüüpiliselt ligikaudu 30 minutit, kui kasutate kahte infusioonikohta, või ligikaudu 60 minutit, kui kasutate ühte kohta. Infusiooni tuleb alustada kohe (ja lõpetada 2 tunni jooksul pärast süstla ettevalmistamist) pärast ravimi tõmbamist süstlasse [29].

6. Pärast infusiooni lõpetamist eemaldage seade ja tõmmake nõelad aeglaselt välja. Puhastada seade vastavalt tootja juhistele [29].

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Piirkondlik haigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Ambulatoorselt või päevaravis; manustamine infusioonipumbaga võtab 30-60 minutit. Pärast juhendamist tervishoiuspetsialisti poolt, on lubatud ravi manustamine patsiendi poolt kodus.
7.3 Raviarve eriala	Hematoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ravim on mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks. Manustatakse 2x nädalas ehk 104 korda aastas.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	

Kõik arstid, kes hakkavad ravi ASPAVELI'ga määrama, peavad tutvuma arstidele ettenähtud

ASPAVELI koolitusmaterjalidega. Arstid peavad selgitama patsiendile ASPAVELI ravi kasulikkust ja riske ning neid temaga arutama ning andma talle patsiendi teabepaketi ja patsiendikaardi. Patsienti tuleb juhendada pöörduma kohe arsti poole, kui tal tekivad ASPAVELI'ga ravi ajal mis tahes tõsise infektsiooni või ülitundlikkuse nähud või sümptomid, eriti kui need viitavad infektsioonile kapseldunud bakteritega.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Valmisolek on olemas. Teenust saab osutada ambulatoorselt või päevaravis.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
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 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ühele raviarvele kodeeritakse kaheksa manustamiskorda, mis vastab 4-nädalasele ravile.		
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	1	13	13
2. aasta	2	13	26
3. aasta	2	13	26
4. aasta	3	13	39
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>			
ASPAVELI on näidustatud patsientidele, kes on pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5-inhibiitoriga jätkuvalt aneemilised. C5-inhibiitorit ekulizumabi (tervishoiuteenus 396R) kasutas 2022. aastal 4 isikut [37]. Teise C5-			

inhibiitori ravulizumabi taotluses (2020) on prognoositud, et patsientide arv tõuseb 6 isikuni [16].

Eesti kogemuse järgi on ekulizumab ravi ajal 15-20% patsiente jätkuvalt transfusioonõltuvad, nendest aneemilised on 30-40% patsiente. Seega olemasolevast neljast patsiendist maksimaalselt 1 vahetab ravi ASAPVELI-le. Keskmiselt hindame, et ASAPVELI ravile lisandub 1 patsient iga 2 aasta tagant.

ASPAVELI't manustatakse annuses 1080 mg 2 korda nädalas. Nelja nädalase perioodi jooksul vajab patsient 8 manustamiskorda ehk 8 pakendit ravimi (1080 mg N1). Prognoosis on arvestatud 13 nelja-nädalase tsükliga patsiendi kohta.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	<i>1-2 isikut</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hemotoloogia</i>	<i>0-1 isikut</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Igale ravijuhule lisandub eriarsti vastuvõtu kood, v.a. patsiendid, keda on juhendatud ravimit ise manustama. Kliinilise vereanalüüsi ning põhiliste biokeemiliste analüüside tehakse ligikaudu kord kuus.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Igale ravijuhule lisanduvad eriarsti vastuvõtu ja kliinilise vereanalüüsi ning põhiliste biokeemiliste analüüside koodid. Vereanalüüsi kontrollitakse iga kord enne ravimi manustamist.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Pegtsetakoplaan asendab täiskasvanud patsientide ravi ekulizumabiga (teenus 396R). <18 a. patsientide raviks on jätkuvalt vajalik ekulizumabi kättesaadavus.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Uusi juhtusid lisandub vastavalt kliinilisele vajadusele.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Vähemalt kaks nädalat enne ravi alustamist pegtsetakoplaaniga tuleb patsiendi vaksineerida meningokoki, pneumokoki ja Hib-nakkuse vastu. Kui patsiendi kliiniline seisund ei võimalda oodata kahte nädalat e. ravi alustamine pegtsetakoplaaniga on vajalik kohe, siis manustatakse vaksineerimise järgselt profülaktilist antibakteriaalset ravimit (penitsilliin) vähemalt kahe nädala vältel.

	Läbilöögi-hemolüüsi korral võivad lisanduda erütrotsüütide transfusiooniga seotud koodid, kuid harvemini kui ekulizumabiga.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Vähemalt kaks nädalat enne ravi alustamist ekulizumabiga tuleb patsiendi vaktsineerida meningokoki vastu. Kui patsiendi kliiniline seisund ei võimalda oodata kahte nädalat e. ravi alustamine ekulizumabiga on vajalik kohe, siis manustatakse vaktsineerimise järgselt profülaktilist antibakteriaalset ravimit (penitsilliin) vähemalt kahe nädala vältel. Läbilöögi-hemolüüsi korral võivad lisanduda erütrotsüütide transfusiooniga seotud koodid.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	-
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse eraldi.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse eraldi.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõte kulutõhususest
NICE https://www.nice.org/guidance/ta778/history	2022	„Using the confidential discounts for pegcetacoplan and ravulizumab, pegcetacoplan was more effective and less costly compared with both eculizumab and ravulizumab in the company and ERG base cases and in all scenario analyses presented by the company and ERG. Exact results are confidential and cannot be reported here“
SMC	2022	Baasjuhtum avalike hindadega:

https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegcetacoplan-aspaveli-full-smc2451/		ICER vs ekulizumab: 376 078 GBP. ICER vs ravulizumab: Dominantne. Konfidentsiaalse hinnaga baasjuhtumi tulemusi ei ole avaldatud. Aspaveli soodustati piiranguga: täiskasvanud PNH patsientide ravi, kes on aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Patsiendi omaosalus ei ole asjakohane.		


12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus		Teenuse osutamisel piirkondliku haigla erialakompetentsi omavas keskus ei ole väärkasutamine tõenäoline. Patsiendi koolitamine koduseks manustamiseks tehakse raviarsti otsusel.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus		Ei ole tõenäoline
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele		Patsiendi koolitamine koduseks manustamiseks tehakse raviarsti otsusel.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused		
-		

13. Kasutatud kirjandus
<p>[1] “Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. <i>Nat Rev Dis Primers</i>. 2017 May;3:17028.” https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.28</p> <p>[2] “AAMDS. PNH—paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. AAMDS International Foundation; May 2, 2020. Available at: https://www.aamds.org/diseases/pnh.”</p> <p>[3] “Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Blood</i>. 2014 Oct;124(18):2804-11.” https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128</p> <p>[4] S. C.-W. Lee and O. Abdel-Wahab, “The mutational landscape of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria revealed: new insights into clonal dominance,” <i>J. Clin. Invest.</i>, vol. 124, no. 10, pp. 4227–4230, Oct. 2014, doi: 10.1172/JCI77984.</p> <p>[5] N. Mon Père, T. Lenaerts, J. M. Pacheco, and D. Dingli, “Evolutionary dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,” <i>PLoS Comput. Biol.</i>, vol. 14, no. 6, p. e1006133, Jun. 2018, doi: 10.1371/journal.pcbi.1006133.</p>

- [6] “Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec;2016(1):208-16.”
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.208>
- [7] “Mitchell R, Salkeld E, Chisolm S, Clark M, Jamile M. Path to diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the results of an exploratory study conducted by the Aplastic Anemia and MDS International Foundation and the National Organization for Rare Disorders utilizing an Internet-based survey. *SM Clin Med Oncol*. 2017;1(1):1-4.”
- [8] “Berentsen S, Hill A, Hill QA, Tvedt THA, Michel M. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719873321.”
<https://doi.org/10.1177/2040620719873321>
- [9] “Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:635670.”
<https://doi.org/10.1155/2015/635670>
- [10] S. I. Kokoris *et al.*, “Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an update on clinical features, pathophysiology and treatment,” *Hematol. Amst. Neth.*, vol. 23, no. 8, pp. 558–566, Sep. 2018, doi: 10.1080/10245332.2018.1444563.
- [11] “Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O, et al. PESG PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res*. 2016;6(2):19-27.”
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27570707/>
- [12] “Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, Hillmen P, Hill A. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol*. 2009 Jan;46(1 Suppl 1):S1-S16.”
<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.11.004>
- [13] “Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Dec;106(12):3699-709.”
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1717>
- [14] Orphanet, “Orphanet: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.”
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=447 (accessed Oct. 22, 2022).
- [15] “Korkama ES, Overgaard U, Tjønnfjord E, Vikman M, Ahmadi A, Pelliniemi TT, et al. The incidence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cell clones in the Nordic countries. *HemaSphere*. 2018;2:109-10.”
- [16] “Tervishoiuteenuse taotlus Nr 1453 (2021).”
- [17] “Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020 May;99(7):1505-14.” <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04052-z>
- [18] H. Schrezenmeier *et al.*, “Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry,” *Haematologica*, vol. 99, no. 5, pp. 922–929, May 2014, doi: 10.3324/haematol.2013.093161.
- [19] “Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, Garcia Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J*. 2013 Mar;43(3):298-307.” <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02924.x>
- [20] R. P. de Latour *et al.*, “Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories,” *Blood*, vol. 112, no. 8, pp. 3099–3106, Oct. 2008, doi: 10.1182/blood-2008-01-133918.
- [21] A. Hill, R. J. Kelly, and P. Hillmen, “Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,” *Blood*, vol. 121, no. 25, pp. 4985–4996; quiz 5105, Jun. 2013, doi: 10.1182/blood-2012-09-311381.

- [22] P. Hillmen, S. M. Lewis, M. Bessler, L. Luzzatto, and J. V. Dacie, "Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria," *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 19, pp. 1253–1258, Nov. 1995, doi: 10.1056/NEJM199511093331904.
- [23] "Socie G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Roth A, Kulasekararaj A, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J.* 2016 Sep;46(9):1044-53." <https://doi.org/10.1111/imj.13160>
- [24] A. E. DeZern, R. J. Jones, and R. A. Brodsky, "Eculizumab Bridging before Bone Marrow Transplant for Marrow Failure Disorders Is Safe and Does Not Limit Engraftment," *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 24, no. 12, pp. e26–e30, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.032.
- [25] R. M. Stern and N. T. Connell, "Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria," *Ther. Adv. Hematol.*, vol. 10, p. 2040620719874728, 2019, doi: 10.1177/2040620719874728.
- [26] "Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021; 384:1028-37."
- [27] "de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro CM, Nishimori H, Ajayi T, Al-Adhami M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Risitano AM, Hillmen P. 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 Haematol.* 2022 Sep;9(9):e648-e659."
- [28] "Cella D, Sarda SP, Hsieh R, Fishman J, Hakimi Z, Hoffman K, 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."
- [29] E.M.A., "E.M.A. Aspaveli, INN-pegcetacoplan. Ravimi omaduste kokkuvõte; Oct 5, 2022. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_et.pdf," p. 40.
- [30] "Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 Jul-Sep;43(3):341-348." <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006>
- [31] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria," 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/chapter/1-Recommendations>
- [32] "Gao C, Li L, Chen B, Song H, Cheng J, Zhang X, et al. Clinical outcomes of transfusion-associated iron overload in patients with refractory chronic anemia. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:513-7." <https://doi.org/10.2147/ppa.s56238>
- [33] P. Corey-Lisle *et al.*, "Transfusions and patient burden in chemotherapy-induced anaemia in France," *Ther. Adv. Med. Oncol.*, vol. 6, no. 4, Jul. 2014, doi: 10.1177/1758834014534515.
- [34] P. Hillmen *et al.*, "Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria," *Am. J. Hematol.*, vol. 85, no. 8, pp. 553–559, Aug. 2010, doi: 10.1002/ajh.21757.
- [35] "Shreay S, Desrosiers MP, Corey-Lisle P, Payne K. A retrospective study to evaluate the time burden associated with outpatient red blood transfusions indicated for anemia due to concomitantly administered chemotherapy in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21(5):1335-40." <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1671-9>
- [36] "E.M.A. Soliris, INN-eculizumab. Ravimi omaduste kokkuvõte; Oct 11, 2022. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_et.pdf."

[37] “Eesti Haigekassa. Kõik teenused. Tervishoiuteenuste kasutus 2022. aastal. 396R - paroksümaalse öise hemoglobiinuuria ravi; Oct 19, 2022. Access: [https://www.haigekassa.ee/koik-teenused.](https://www.haigekassa.ee/koik-teenused)”

Taotluse esitamise kuupäev	16.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Tarja Ruotanen 
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	