

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	„Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg”
<b>Taotluse number</b>	1632
<b>Kuupäev</b>	mai 2024

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

AstraZeneca Eesti OÜ taotleb uue ravimteenuse „Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg” lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorder*, RHK-10: G36.0, ORPHA:71211), varasemalt tuntud ka kui Devic'i tõbi, on harvaesinev retsidiveeruv demüeliniseeriv kesknärvisüsteemi (KNS) autoimmuunhaigus, mis mõjutab peamiselt nägemisnärvu ja seljaaju ning harvemini aju.<sup>1</sup> NMOSD-d iseloomustab kontrollimatu komplemendi aktiveerimine, mille käivitavad akvaporin-4 (AQP4) vastased antikehad (68-91% kõigist patsientidest).<sup>2</sup> NMOSD võib avalduda igas vanuses, haigestumise mediaanvanus on aga hinnanguliselt 39 aastat. NMOSD äge atakk esineb sageli mõne päeva jooksul ja hõlmab tavaliselt nägemispuuet (st ägedat optikusneuriiti) ja pikisuunas ulatuslikku transversaalümüeliiti (*longitudinally extensive transverse myelitis*, LETM).<sup>3</sup> Ning see võib põhjustada rasket nõrkust, liikumishäireid, sensoorset ja motoorset puuet, soole- ja põiefunktsiooni kaotust ning hingamispuudulikkust. See on halva prognoosiga invaliidistav haigus, mis võib lõppeda surmaga, peamiselt hingamispuudulikkuse tõttu.<sup>2</sup> Suure rahvusvahelise uuringu kohaselt tekib pärast ligikaudu 6 aastat kestnud NMOSD-d 18%-l patsientidest püsiv nägemiskahjustus, 34%-l püsiv motoorne puue ja 23% on ratastoolist sõltuvad.<sup>4</sup> NMOSD levimus ja esinemissagedus on riigiti väga erinevad. Globaalselt jääb levimus vahemikku 0,07-10 juhtu 100 000 isiku kohta ning esinemissagedus vahelikkude 0,029-0,880 juhtu 100 000 isiku kohta. Ungaris läbi viidud epidemioloogilise uuringu kohaselt on NMOSD levimus Euroopas 1,91 juhtu 100 000 elaniku kohta.<sup>5,6,7</sup>

#### 1.2. Taotletav teenus

Ravimiomaduste kokkuvõtte järgi on ravulizumab (ULTOMIRIS) näidustatud NMOSD raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad AQP4-vastased antikehad. Manustatavad annused lähtuvad patsiendi kehakaalust. Säilitusannuseid tuleb täiskasvanud patsientidele (vanuses  $\geq 18$  aastat) manustada üks kord iga 8 nädala järel, alustades 2 nädalat pärast küllastusannuse manustamist. Kuna haiguse ägenemised/retsidiivid esinevad 80–90%-l NMOSD juhtudest ja võivad lõppeda raske puudega, on NMOSD ravi peamine eesmärk retsidiivide riski vähendamine.<sup>8</sup>

Ravulizumabi kliinilist efektiivsust NMOSD patsientidel on kirjeldatud CHAMPION-NMOSD 3. faasi kliinilises uuringus, mis oli globaalne, avatud sildiga, välise kontrollrühmaga (NCT04201262). Uuringusse kaasati 58 NMOSD-ga täiskasvanud patsienti, kellel oli seroloogiline test AQP4-vastaste antikehade suhtes positiivne, kellel oli esinenud viimase 12 kuu jooksul enne skriinimisperioodi vähemalt üks retsidiiv ja kelle füüsilise puude raskuse skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoor oli  $\leq 7$ . Valitud immunosuppressante (s.t

kortikosteroidid, asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, takroliimus) kasutanud patsientidel lubati jätkata ravi kombinatsioonis ravulizumabiga, nõutav oli stabiilse annuse kasutamine. Peale selle oli lubatud retsidiivi akuutne ravi. Kõiki patsiente vaktsineeriti  $\geq 2$  nädalat enne ravulizumab-ravi algust meningokokkinfektsiooni vastu. Uuringusse kaasatud patsientide keskmine vanus oli 47,4 aastat. Et minimeerida platseebo kasutamist selles harvikaigusega patsiendipopulatsioonis, kaasati välise võrdlusrühmana platseeborühm ekulizumabi 3. faasi uuringust PREVENT (n=47). Seda toetasid CHAMPION-NMOSD ja PREVENT uuringu sarnased kaasamis- ja välistamiskriteeriumid, samaaegselt tarvitatavad ravimid, hindamisprotseduurid ja tulemusnäitajad. Keskmine ravieelne EDSS skoor oli ravulizumabi rühmas 3,30 ning PREVENT uuringust ülekantud platseebogrupid 4,26, ning keskmine HAI skoor vastavalt 1,2 ja 2,1. Viimase 24 kuu jooksul esinenud retsidiivide tüübid olid järgmised: optikusneuriit, transversaalne müeliit, ajutüve sümptomid või *area postrema* ja tserebraalsed sümptomid. Üldiselt olid esinemissagedused sarnased, kuid transversaalset müeliiti (avaldub seljavalu, tundeäirete ning lihaskõrgeksena) oli platseebogrupid esinenud 89,4% ning ravulizumabi rühmas 58,6%.<sup>9</sup>

EDSS on *sclerosis multiplex*'i puude kvantifitseerimise meetod, mis hindab puude muutumise taset aja jooksul. Seda kasutatakse ka NMSOD puude hindamiseks. Skaala hindamisvahemik on 0 – 10 ning hindajaks peab olema neuroloog. Tasemed 1 kuni 4,5 viitavad patsientidele, kes on võimelised iseseisvalt kõndima ja põhinevad 8 funktsionaalse süsteemi kahjustuse mõõtmisel (nt püramidaalne, tserebraalne, visuaalne funktsioon). Tasemed 5 kuni 9 viitavad kõndimisvõime halvenemisele.<sup>10</sup>

Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg esimese kinnitatud retsidiivini. Taotleja on välja toonud, et peaaegu kõikidel patsientidel (kuni 90%) esineb retsidiive ning need on ettearvamatud - erinevad esinemise aja, kestuse ja mõju poolest. Mediaanse jälgimisajaga 73,5 kuud ei esinenud ravulizumabiga ravitud patsientidel kinnitatud retsidiive (ravi kestus 84,0 patsiendiaastat). Platseeborühmas esines kinnitatud retsidiive uuringu ajal 20 patsiendil (ravi kestus 46,9 patsiendiaastat). Retsidiivide risk vähenes ravulizumabiga 98,6% (HR=0,014;  $p < 0,0001$ ). Teiste tulemusnäitajate tulemused on nähtaval järgmises tabelis (statistiliselt olulised erinevused on esitatud paksus kirjas)<sup>9</sup>:

	Ravulizumab (n=58)	PREVENT platseebo(n=47)	p väärtus
Kinnitatud ARR	0,000	N/A	<b>&lt;0,0001</b>
Muutus algtasemest HAI skooris			
Kliiniliselt oluline halvenemine puudub	56 (96,6%)	36 (76,6%)	<b>0,0228</b>
Kliiniliselt oluline halvenemine esines	2 (3,4%)	11 (23,4%)	
Muutus algtasemest EQ-5D indeksi skooris			
Keskmine	0,005	-0.043	0,0567
Mediaan	0,000	0,000	
Vahemik	-0,33; 0,50	-0,67; 0,41	
Muutus algtasemest EQ-5D VAS skooris			
Keskmine	2,6	0,6	0,0297*
Mediaan	0,5	0,0	
Vahemik	-45; 40	-28; 40	
Muutus algtasemest EDSS skooris			
Kliiniliselt oluline halvenemine puudub	52 (89,7%)	36 (76,6%)	0,0588*
Kliiniliselt oluline halvenemine esines	6 (10,3%)	11 (23,4%)	

\*nominaalne p väärtus.

Ravulizumabi saanud patsientide jälgimisperioodi mediaan pikkus oli 73,5 nädalat (vahemik 11,0-117,7), platseeborühmas 36,0 (vahemik 1,9-117,7) nädalat. Enamik kõrvaltoimeid olid kerge/mõõduka raskusastmega. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ravulizumab rühmas olid COVID-19 (24%), peavalu (24%), seljavalu (12%), artralgia (10%) ja kuseteede põletik (10%). Tõsisemad kõrvaltoimed on meningokokkinfektsioon ja muud süsteemsed infektsioonid. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 8 (13,8%) patsiendil ravulizumab rühmas. Surmajuhtumeid ei esinenud.<sup>9</sup>

Taotleja on välja toonud erinevad ravijuhendid aastatest 2010 kuni 2014 (EFNS - *European Federation of Neurological Societies*, NEMOS - *Neuromyelitis Optica Study Group* ja Rahvuvaheline konsensus). Nendes pole ravulizumabi välja toodud, kuna on välja antud enne uute monoklonaalsete antikehadega tehtud uuringute tulemuste avaldamist ega kajasta seega kõige uuemat infot. Retsidiive ennetav ravi esimese rea ravi soovitused antakse asatiopriinile, prednisoloonile ja rituksimabile.<sup>11,12</sup>

Meditiiniline ekspert on välja toonud 2023. aastal avaldatud *Neuromyelitis Optica Study Group* (NEMOS) praktilised soovitusel NMOSD ägenemiste akuutseks ja pikaajaliseks raviks. NMOSD akuutse ägenemise ravis kasutatakse kõrges doosis glükokortikoidi ja afereesi. Ägenemiste ennetamiseks on välja toodud erineva toimemehhanismiga monoklonaalseid antikehi. AQP4-IgG positiivse NMOSD pikaajaliseks raviks soovitatakse esimese valikuna kasutada ekulizumabi/ravulizumabi, rituksimabi või satralizumabi ja teise valikuna asatiopriini või mükofenoolhapet või totsilizumabi.<sup>13</sup>

### 1.3. Alternatiiv

Tervisekassa poolt on NMOSD patsientidele rahastatud soodusravimitest: immunosupressiivsed ravimid, metüülprednisoloon, mükofenoolhape, asatiopriin. Tervishoiuteenustest on kasutusel rituksimab (*off-label*), metüülprednisoloon ja terapeutiline plasmavahetus (kasutatakse akuutsete atakkide raviks). Tervisekassa andmetel on tervishoiuteenuseid alates 2020. aastast diagnoosikoodiga G26.0 kasutanud 12 isikut: 6 – rituksimab, 12 - metüülprednisoloon, 3 – Sol. Albumini ja 1 – IVIg.

Seni kõige paremat efektiivsust atakkide vähendamisel on näidanud ekulizumab (SOLIRIS) (94%, ARR 0,02), mis pole Eestis NMOSD näidustusel rahastatud. NEMOS 2023. aasta praktilistes soovitusel on ravulizumab ja ekulizumab samal real.<sup>13</sup>

Tervisekassa toob välja Aungsumart et. al 2023. aastal avaldatud süstemaatilise võrgustik metanalüüsi, milles võrreldi NMOSD raviks näidustatud (inebilizumab, satralizumab, ekulizumab) ja *off-label* (rituksimab, totsilizumab) ravimite efektiivsust NMOSD ravis. Ravimeid hinnati kahe grupina, näidustatud ja *off-label* ravimid ning eraldi üksikuid ravimeid omavahel ei võrreldud. Analüüsi kaasati 7 randomiseeritud kontrolluuringut (kokku 776 patsienti). Tulemused näitasid, et mõlema grupi ravimid vähendavad statistiliselt oluliselt relapsi riski võrreldes standardraviga (näidustatud ravimitel HR=0,13 [0,07, 0,24; 95% CI] ja *off-label* HR=0,16 [0,07, 0,37; 95% CI]). Inebilizumab, satralizumab, ekulizumab näitasid 20% madalamat riski kui rituksimab ja totsilizumab. Uuringu arutelu tõsteti esile kliiniliste ekspertide raviotsuste tegemine ning toodi esile just *off-label* ravimite kasutamise võimalust madalama SKP-ga riikides, sest nendes võib olla juurdepääs näidustatud ravimitele piiratud.<sup>14</sup>

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimikulud on välja toodud järgmises tabelis:

	Hulgimüügi ostuhind	Kulu Tervisekassale
Ultomiris 300 mg N1	■ €	■ €
Ultomiris 1100 mg N1	■ €	■ €

Ravulizumabi annustamine koosneb küllastusannusest 1. päeval ja säilitusannusest 15. päeval ning seejärel säilitusannusest iga 8 nädala järel, alustades 2 nädalat pärast küllastusannuse manustamist. Annustamine on kaalupõhine – järgmine tabel esitab ühe annuse maksumuse vastavalt kaalukategooriale.

Annuse tüüp	Mg annuse kohta			Kulu annuse kohta		
	<60 kg	60 - 100 kg	≥100 kg	<60 kg	60 - 100 kg	≥100 kg
Küllastusannus	2400	2700	3600	■ €	■ €	■ €
Säilitusannus	3000	3300	3600	■ €	■ €	■ €

Ravulizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina perfuusori või infusioonipumba abil vähemalt 0,17 kuni 1,3 tunni jooksul. Taotleja on eeldanud, et ravi manustamine on seotud päevaravi maksumusega ehk TTL 3075 (juuli) 90,49€. Hetkel pole NMOSD patsientidele rahastatud meningokokk-nakkuse vaktsiin, kuid tulenevalt ravulizumabi kõrvaltoimetest, peaks see patsientidele lisanduma, TTL 283R – 45,52€.

Ravulizumabi manustatakse keskmiselt patsiendile 3300mg 6 korda aastas, seega aastane kulu patsiendi kohta koos manustamiskuluga oleks ■€. Manustades maksimaalselt 7 korda, oleks aastane kulu ■€.

Ekulizumabi manustatakse SPC ja NEMOS juhise järgi tihedamalt, küllastusannus 900mg 4 nädalat ning esimene säilitusannus viiendal nädalal 1200mg, pärast seda jätkatakse säilitusannusega iga 2 nädala tagant. Maksimaalne aastane maksumus koos manustamiskuludega tootja poolt pakutud hinnaga oleks ■€. <sup>15</sup> Pittock et al. 2013. aasta pilootuuringus manustati ekulizumabi vastavalt 600mg ja 900mg, sellisel juhul oleks aastane kulu ■€. <sup>16</sup>

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**CADTH (Kanada):** CADTH soovib kasutada ravulizumabi ainult järgnevatel tingimustel: patsientide EDSS skoor 7 või väiksem; maksimaalne esialgne kasutamine 12 kuud ning pärast seda kliinilise eksperdi otsusel; kasutamine lõpetatakse kui EDSS skoor >8. Lisaks sellele soovib CADTH ravulizumabil 73% hinnalangust, sest ICER võrreldes satralizumabiga on 2 386 625€. Hindajad tõid välja, et kliinilises uuringust arvati välja patsiendid, kes olid 3 kuud tagasi kasutanud rituksimabi ning seda ei tohtinud kasutada ka uuringu ajal. Kliinilises praktikas kasutatakse rituksimabi tihti esimese rea ravina retsidiivide korral. Seetõttu on ebaselge, kas uuringu tulemusi saab üldistada ka rituksimabi kasutanud patsientide seas. Samuti on välja toodud ebakindlus EDSS ja EQ-5D skooride tulemustes, sest statistiliselt olulist erinevust patsientide vahel ei saavutatud. <sup>17</sup>

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud majandusanalüüsi hindamaks ravulizumabi (Ultomiris) kulutõhusust võrreldes tavapärase raviga. Analüüs kasutab Markovi kohordi mudelit. Mudeli ajahorisont on 20 aastat. Mudelis on arvestatud ravulizumabi annusega 70 kg kehakaalu juures. Tsükli pikkus on 30 päeva. Mudeli kulused ja tulused diskonteeritakse määraga 5% aastas.

Patsiendid sisenevad mudelisse retsidiivivabas tervisestaadiumis ilma, et neil oleks pikaajalisest NMOSD-st tingitud puuet. Puude hindamisel lähtutakse füüsilise puude hindamise skaala (EDSS) skoorist. Pikaajaline NMOSD-ga seotud puue on defineeritud kui EDSS skoor  $\geq 5.5$  punkti. Igas mudeli tsükli võib patsientidel tekkida retsidiiv, retsidiivi tekkimise tõenäosus sõltub saadavast ravist. Iga retsidiivi korral esineb patsiendil 17,5% risk siseneda pikaajalisse puude tervisestaadiumisse, põhinedes publitseeritud andmetele puude esinemisest pärast esmast NMOSD retsidiivi. Iga retsidiiviga võib patsiendi EDSS-i skoor tõusta. Baasjuhtumis eeldatakse, et ravi ravulizumabiga jätkatakse terve elu jooksul. Retsidiivide esinemissagedused ravirühmade kaupa saadi CHAMPION ja PREVENT uuringutest. Ohutusnäitajate hulka kuulusid ravi käigus ilmnunud kõrvaltoimed ja tõsised kõrvaltoimed ning mudelis on arvestatud ka nende kuludega. Tervisekassa kohandas ka mõningaid TTL hindu.

Taotleja hinnangul olid kõige parema sobivusega modelleerimiseks aega retsidiivini (*time to relapse*) *Exponential* jaotus, sest see võimaldas arvesse võtta proportsionaalse riski eeldust, mis on vajalik HR-i rakendamiseks ravulizumabile. CHAMPION ja PREVENT uuringutes koguti elukvaliteedi andmeid EQ-5D küsimustike abil. Mudeli jaoks viidi läbi mõlema uuringu EQ-5D tulemuste koondanalüüs, mis andis infot kasulikkuse (*utility*) väärtustest algtasemel ning retsidiivi eelselt. Algtaseme kasulikkus oli 0,7228 ning seda rakendatakse kuni esimese retsidiivini. Retsidiivi esinemise korral rakendatakse püsivat kasulikkuse vähenemist (-0,0572) pluss lühiajalist kasulikkuse vähenemist (-0,0252) 50 päeva jooksul pärast retsidiivi.

Võrdlusravina on kasutatud asatiopriin (13%), mükofenolaat mofetiil (13%), prednisoloon (6%), muu immunosupressiivne ravi (23%) ja ravi puudumine (45%). Tervisekassa hinnangul oleks pidanud Eesti tingimustes võrdlusravimitena arvesse võtma ka rituksimabi ja plasmavahetuse.

**Baasjuhtumi analüüsis saavutas ravi ravulizumabiga 2,617 täiendavat eluaastat (LY) ja 4,755 täiendavat kvaliteedi kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes tavapärase raviga. Täiendkulu oli 3,976 mln, andes täiendkulu tõhususe määraks (ICER) ■ eurot QALY kohta.**

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

##### **4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele**

Taotleja on esitanud nelja aasta patsientide prognoosi ning kasutanud selleks Tervisekassa statistikat. 2022. aastal kasutas NMOSD näidustusel hüvitatavaid soodusravimeid kokku 7 patsienti ja tervishoiuteenuseid 12 patsienti. Taotleja on eeldanud, et 3 patsienti neljast on anti-AQP4 antikehade suhtes positiivsed. Arvestades, et iga-aastane NMOSD esinemissagedus on Euroopas 0,13-0,4 juhtu 100 000 elaniku kohta, diagnoositakse Eestis igal aastal ligikaudu 2-5 uut NMOSD juhtu. Anti-AQP4 antikehade suhtes positiivseid patsiente ja ühtlasi ravulizumab raviks sobilikke patsiente lisandub igal aastal keskmiselt 2 isikut. Sellele tuginedes on prognoositud, et esimesel aastal alustab ravulizumab ravi 5 patsienti, neljandaks aastaks on ravil 10 patsienti. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on prognoos aktsepteeritav.

Taotleja on arvestanud, et ühele raviarvele kodeeritakse 33 teenust ehk 3300mg ning keskmiselt kasutatakse aastas 6 korda. Esimesel raviaastal kasutatakse seega 7,25 annust ja alates teisest raviaastast 6,5 annust patsiendi kohta aastas. Prognoosis on arvestatud keskmiselt 6 annusega aastas, kuna kõik patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest ning osa patsiente katkestavad ravi.

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv isiku kohta aastas ja aastas kokku	Ravimi kulu Tervisekassale aastas kokku
1. aasta	5	$6 \cdot 33 = 198 \cdot 5 = 990$	€
2. aasta	7	$6 \cdot 33 = 198 \cdot 7 = 1386$	€
3. aasta	9	$6 \cdot 33 = 198 \cdot 9 = 1782$	€
4. aasta	10	$6 \cdot 33 = 198 \cdot 10 = 1980$	€

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

#### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline, kui tervishoiuteenuse osutamise vajaduse otsuse teeb neuroloog/neuroloogilise haiguste diagnoosimises ja ravis pädev arst.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravulizumabi NMOSD anti-AQP4 antikehade suhtes positiivsete patsientide raviks võib välja kirjutada ainult neuroloogia eriala spetsialist ning teenust võib osutada ainult neuroloogia erialaga haiglates.

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	<b>Vastus</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	„Nägemisnärvide neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg”
<b>Ettepaneku esitaja</b>	AstraZeneca Eesti OÜ
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Soodusravimitest: immunosupressiivsed ravimid, metüülprednisoloon, mükofenoolhape, asatiopriin. Tervishoiuteenustest: rituksimab ( <i>off-label</i> ), metüülprednisoloon ja terapeutiline plasmavahetus
<b>Kulutõhusus</b>	LY = 2,617 QALY = 4,755 ICER= €
<b>Omaosalus</b>	Ei kohaldu.
<b>Vajadus</b>	1. aastal – 5 patsienti, 2. aastal – 7 patsienti, 3. aastal – 9 patsienti, 4. aastal – 10 patsienti.
<b>Teenuse piirhind</b>	100mg – € (keskmiselt üks annus 33 teenust – keskmine annus 3300mg)
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ravulizumabi NMOSD anti-AQP4 antikehade suhtes positiivsete patsientide raviks võib välja kirjutada ainult neuroloogia eriala spetsialist ning teenust võib osutada ainult neuroloogia erialaga haiglates.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Ravimi kulu + manustamisega kaasnev kulu 1. aastal - € 2. aastal - € 3. aastal - € 4. aastal - €

<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	AstraZeneca Eesti OÜ taotleb uue ravimteenuse „Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg” lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. NMOSD on harvaesinev retsidiveeruv demüeliniseeriv kesknärvisüsteemi (KNS) autoimmuunhaigus, mis mõjutab peamiselt nägemisnärvu ja seljaaju ning harvemini aju. Ravulizumabi kliinilist efektiivust NMOSD patsientidel on tõestatud CHAMPION-NMOSD kliinilises uuringus. Taotleja poolt esitatud majandusmudeli baasjuhtumi analüüsis saavutas ravi ravulizumabiga 2,617 täiendavat eluaastat (LY) ja 4,755 täiendavat kvaliteedi kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes tavapärase raviga. Täiendkulu oli 3,976 mln, andes täiendkulu tõhususe määraks (ICER) ■ eurot QALY kohta.
--	---

## 6. Kasutatud kirjandus

- <sup>1</sup> J. Sellner *et al.*, „EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica“, *Eur. J. Neurol.*, kd 17, nr 8, lk 1019–1032, aug 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x.
- <sup>2</sup> M. Jasiak-Zatonska, A. Kalinowska-Lyszczarz, S. Michalak, ja W. Kozubski, „The Immunology of Neuromyelitis Optica- Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives“, *Int. J. Mol. Sci.*, kd 17, nr 3, lk 273, märts 2016, doi: 10.3390/ijms17030273.
- <sup>3</sup> S. R. Hinson, V. A. Lennon, ja S. J. Pittock, „Autoimmune AQP4 channelopathies and neuromyelitis optica spectrum disorders“, *Handb. Clin. Neurol.*, kd 133, lk 377–403, 2016, doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00021-9.
- <sup>4</sup> L. J. Cook *et al.*, „Collaborative International Research in Clinical and Longitudinal Experience Study in NMOSD“, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation*, kd 6, nr 5, lk e583, sept 2019, doi: 10.1212/NXI.0000000000000583.
- <sup>5</sup> S. Bagherieh *et al.*, „Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): a systematic review and meta-analysis“, *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, kd 44, nr 6, lk 1905–1915, juuni 2023, doi: 10.1007/s10072-023-06617-y.
- <sup>6</sup> V. Papp *et al.*, „A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary“, *Eur. J. Neurol.*, kd 27, nr 2, lk 308–317, veebr 2020, doi: 10.1111/ene.14079.
- <sup>7</sup> N. Asgari, S. T. Lillevang, H. P. B. Skejoe, M. Falah, E. Stenager, ja K. O. Kyvik, „A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians“, *Neurology*, kd 76, nr 18, lk 1589–1595, mai 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182190f74.
- <sup>8</sup> Alexion Europe SAS, „Ultomiris (ravulizumab) Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_et.pdf)
- <sup>9</sup> S. J. Pittock *et al.*, „Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder“, *Ann. Neurol.*, kd 93, nr 6, lk 1053–1068, juuni 2023, doi: 10.1002/ana.26626.
- <sup>10</sup> Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis trust: <https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>
- <sup>11</sup> J. Sellner *et al.*, „EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica“, *Eur. J. Neurol.*, kd 17, nr 8, lk 1019–1032, aug 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x.
- <sup>12</sup> C. Trebst *et al.*, „Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)“, *J. Neurol.*, kd 261, nr 1, lk 1–16, jaan 2014, doi: 10.1007/s00415-013-7169-7.
- <sup>13</sup> Kümpfel *et al.* Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *Journal of Neurology*. 2024, 271:141–176. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11910-z>
- <sup>14</sup> Aungsumart *et al.* Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 Apr 4;14:1166490. doi: 10.3389/fneur.2023.1166490. eCollection 2023.
- <sup>15</sup> Alexion Europe SAS, „Soliris (eculizumab) Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_et.pdf)
- <sup>16</sup> Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinschenker BG, Lucchinetti CF, O’Toole O, Wingerchuk DM. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*. 2013 Jun;12(6):554–62. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70076-0. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23623397.
- <sup>17</sup> CADTH: Reimbursement Recommendation Ravulizumab (Ultomiris): <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0785%20Ultomiris%20NMOSD%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Rec.pdf>