

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Generaliseerunud raskekujulise müasteenia ravi ravulizumabiga, 100 mg
Taotluse number	1633
Kuupäev	08.03.2024

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärgiks on uue ravimiteenuse lisamine tervishoiuteenuste loetellu – generaliseerunud raskekujulise müasteenia (gMG) ravi ravulizumabiga (lisaks standardravile) täiskasvanud patsientidel, kes on atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade (AChR) suhtes positiivsed. Käesolevalt on Tervisekassa poolt 100% soodustuse määraga hüvitatavad püridostigmiin, asatiopriin ja prednisoloon ning 50% soodustuse määraga mükofenolaatmofetiil (mükofenoolhape), metotreksaat ja tsüklosporiin.

Ravimi müügiloajärgne näidustus:

- Ravulizumab on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide ja ≥ 10 kg kaaluvate laste raviks: hemolüüsiga patsientidel, kelle kliiniline sümptom (kliinilised sümptomid) näitas(id) haiguse kõrget aktiivsust; patsientidel, kes on pärast ravi ekulizumabiga vähemalt viimase 6 kuu jooksul kliiniliselt stabiilsed.
- Ravulizumab on näidustatud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga (HUS) patsientide raviks, kelle kehakaal on ≥ 10 kg ja keda ei ole varem ravitud komplemendi inhibiitoriga või kellel on saavutatud ravivastus vähemalt 3 kuud väldanud ravile ekulizumabiga.
- Ravulizumab on näidustatud lisaks tavaravile generaliseerunud müasteenia raviks täiskasvanud patsientidel, kes on AChR suhtes positiivsed.
- Ravulizumab on näidustatud nägemisnärvilise neuromüeliidi spektri häirega akvaporin-4 (AQP4) vastaste antikehade suhtes positiivsetele täiskasvanud patsientidele. (1)

Teenuse osutamise näidustus on õige, asjakohane ning põhjendatud Eesti tingimustes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud näidustuse aluseks oleva haiguse seisundi iseloomustus (s.h etioloogia, levimus, sümptomaatika, diagnoosimine, ravi) on adekvaatne ja asjakohane ning täiendamist ei vaja.

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

Taotluse aluseks on 2023. aastal avaldatud 3. faasi randomiseeritud, topeltpimendatud, platseebokontrolliga, mitmekeskuseline CHAMPION MG uuring, mille eesmärk oli hinnata ravulizumabi ohutust ja efektiivsust gMG-ga täiskasvanud patsientidel. Uuring koosnes kahest osast, millest esimene, randomiseeritud kontrollrühmaga (kaasati 175 patsienti, kellest 86 randomiseeriti saama ravulizumabi ja 89 platseebot), kestis 26 nädalat, ning seejärel võisid patsiendid siseneda avatud sildiga 34-nädalasse jätku-uuringusse (jätkas 161 patsienti, kes kõik said ravulizumabi, terve aja sekkumisrühmas oli 78 ja platseebolt sekkumisrühma läks 83 patsienti).

Esmane tulemusnäitaja oli müasteenia igapäevaelu tegevuste (MG-ADL) üldskoori muutus võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal. Ravulizumab ravi langetas MG-ADL üldskoori statistiliselt oluliselt rohkem (-3,1) kui platseebo (-1,4), $p > 0,001$. MG-ADL skoori paranemist ravulizumabiga täheldati juba 1. ravinädala jooksul ja see püsis terve raviperioodi.

Teised tulemusnäitajad olid muutus raskekujulise müasteenia mõõtmisvahendi (QMG) üldskooris, MG-ADL ja QMG kliinilise ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ja muutused elukvaliteedi hindamistes võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal ning ohutus. QMG üldskoor paranes statistiliselt oluliselt rohkem ravulizumabi rühmas (-2,8) kui platseeborühmas (-0,8), $p < 0,001$. MG-ADL kliinilise ravivastuse saavutas 56,7% ravulizumabi rühmast ja 34,1% platseeborühmast, statistiliselt olulisust ei teata, kuna hierarhilise analüüsi eelmised tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (nominaalne $p = 0,0049$). QMG kliinilise ravivastuse saavutas 30,0% ravulizumabi rühmast ja 11,3% platseeborühmast ($p = 0,0052$). Muutustes elukvaliteedi hindamisskoorides ei olnud ravulizumabi ja platseeborühmas statistiliselt oluliselt erinevad. Avatud sildiga jätkuperioodis täheldati ravulizumabiga jätkanute grupis ravitoime püsivust ja platseebolt ravigruppi läinutel kiirelt püsiva ravivastuse tekkimist. Seejuures 28,0% vähendas kortikosteroidravi ööpäevast annust ja 6,2% patsientidest lõpetas selle täielikult müasteenia sümptomite paranemise tõttu. Seisundi kliinilise halvenemise sündmuste arv 100 patsiendi-aasta kohta oli uuringueelsesel perioodil 44,4. Uuringu topeltpimedas perioodil jooksul platseebot saanud patsientidel tõusis see näitaja 61,6-ni e 38,8% võrra, samas kui nii topeltpimedal perioodil kui avatud sildiga perioodil ravulizumabi saanud patsientidel langes see näitaja 17,8-ni. Ravulizumab-ravi puhul esines statistiliselt oluline langus kliinilise halvenemise sündmuste arvus 100 patsiendi-aasta kohta. Kõrvaltoimeid esines mõlemas ravirühmas samaväärselt, enamus olid kerge või mõõduka raskusastmega. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid seotud MG ja Covid-19 süvenemisega, uuringu katkestas kõrvaltoimete tõttu 2 patsienti ravulizumabi rühmast ja 3 platseeborühmast. Ravulizumabi rühmas esines nii uuringu esimeses osas kui teises osas 2 surmajuhtumit (3 seotud Covid-19-ga ja üks ajuverejooksuga). (2)

Uuring on asjakohane, andmed uuringu tulemusnäitajate ja nende numbrilised väärtused, usaldusintervalli andmed ja olulisuse tõenäosuse näitajad on korrektselt esitatud ja statistiliselt olulised.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete, tüsistuste ja nende ravi kohta ning täiendamist ei vaja.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses ei ole esitatud andmeid teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas, sest esitatud on tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Tõenduspõhisuse võrdlemiseks alternatiividega on taotleja välja toonud hiljutise võrgustiku metaanalüüsi, mis hindas uudsete MG ravimite (ekulizumab, ravulizumab, efgartigimood, rozanolixizumab, zilucoplan ja rituksimab) efektiivsust 7 randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringu põhjal. Leiti, et kõikide uudsete ravimitega, v.a rituksimab, saavutati MG-ADL kliiniline ravivastus. Ravimite omavaheline kaudne võrdlus näitas, et komplemendi inhibiitorite (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) ja anti-FcRn ravimite (efgartigimood, rozanolixizumab) vahel statistiliselt olulist vahet ei esinenud. QMG

üldskooris saavutasid kõik ravimid peale rituksimabi statistiliselt olulise tulemuse platseeboga võrreldes. Anti-FcRN ravimitega saavutati suurem QMG paranemine kui komplemendi inhibiitoritega. Uudsete ravimite omavahelises kauses võrdluses leiti samuti, et anti-FcRN ravimid efgartigimood ja rozanolixizumab saavutasid suurema paranemise QMG skooris kui komplemendi inhibiitor ravulizumab. Tulemused elukvaliteedi hindamisskoorides olid sarnased eelnevatega, s.t kõik peale rituksimabi saavutasid platseebost oluliselt suurema paranemise skoorides. Uurijad järeldasid, et komplemendi inhibiitorid ja anti-FcRN ravimid on efektiivsed ravivõimalused gMG patsientidele, samas kui rituksimab ei näidanud olulist kasu. Anti-FcRN ravimid näitasid lühiajalises perspektiivis (pärast 28-päevalist ravi) QMG skooris suuremat mõju kui komplemendi inhibiitorid. Nende tulemuste kinnitamiseks on vaja pikemaajalisi uuringuid. (3)

Taotluses nimetatud alternatiivsed tõendus põhised raviviisid on asjakohased ning taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on esitatud adekvaatselt ja võrdlus alternatiividega ammendav.

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

Taotluses on kajastatud 2021. aasta rahvusvahelist MG konsensusjuhust, kus taotletava ravi kohta soovitus puudub ja on esitatud soovitused alternatiivsete raviviiside kohta (pürostigmiin, prednisoloon, asatiopriin). Ekspert täiendab taotluses toodud infot sellega, et konsensusjuhust soovitab AChR positiivsetel raskekujulise refraktaarse gMG-ga patsientide raviks ekulizumabi. (4)

Ekulizumabil on sarnaselt ravulizumabile olemas näidustusena refraktaarne generaliseerunud raskekujuline müasteenia ≥ 6 -aastastel patsientidel, kellel on AChR vastased antikehad. (5) Ekulizumabi efektiivsust ja ohutust uuriti 3. faasi randomiseeritud, topeltblinditud, platseebokontrolliga, mitmekeskuselises REGAIN uuringus, mis kestis 26 nädalat ja millele järgnes 4-aastane avatud sildiga jätku-uuring. Kuigi esmase tulemusnäitaja (MG-ADL) analüüsis ekulizumabi statistiliselt olulist eelist platseeboga võrreldes ei tõestatud, siis eelplaneeritud ja *post hoc* sensitiivsuse analüüsid koos teiste tulemusnäitajatega toetasid ekulizumabi efektiivsust. (6)

Ekulizumabi näol on tegemist C5 komplemendi inhibiitoriga, millele spetsiifilisi aminohappe asendusi lisades valmistati pikema poolestusajaga ravulizumab. Ekulizumabi säilitusannust manustatakse veenisisesi kord iga 2 nädala tagant, ravulizumabi säilitusannust veenisisesi kord iga 8 nädala tagant – see võiks vähendada tervishoiukoormust ja olla mugavam ka patsientidele. Otsesed võrdlusuuringud ekulizumabi ja ravulizumabi kohta GM ravis puuduvad, küll aga on uuritud mõlemat paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ja atüüpilise HUS-ga patsientidel ning tulemused ravi efektiivsuses ja ohutusprofiil olid samaväärsed. Järeluuring näitas püsivat efekti ravulizumabi saavatel patsientidel, keda oli algselt ravitud ekulizumabiga, kusjuures patsientidel, kellel oli ekulizumabiga komplement C5 inhibeeritud osaliselt, ilmnes pärast ravulizumabile üleminekut täielik C5 inhibeerimine ja supressioon võrreldes ekulizumabiga. (7–10)

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenuse osutamise kogemus Eestis puudub.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed ning täiendamist ei vaja.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusel.

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

Omaosalus ei ole põhjendatav.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Ravimi väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemust.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenusele ei ole vaja lisada kohaldamise tingimusi.

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on uue ravimiteenuse lisamine tervishoiuteenuste loetellu – generaliseerunud raskekujulise müasteenia (gMG) ravi ravulizumabiga (lisaks standardravile) täiskasvanud patsientidel, kes on atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade (AChR) suhtes positiivsed.

Tõenduspõhisuse aluseks olevas 3. faasi kliinilises CHAMPION MG uuringus põhjustas ravi ravulizumabiga MG sümptomite kiiret ja püsivat kliinilist paranemist. Ravulizumab-ravi puhul esines statistiliselt oluliselt suurem langus algtasemest MG-ADL-i üldskooris ja QMG üldskooris võrreldes platseeboga uuringu 26. nädalal. Mõlema näitaja paranemine ilmnes juba 1 nädala jooksul pärast ravulizumabi ravi alustamist ja püsis avatud sildiga pikendusuuringu perioodi jooksul. Arvestataval osal ravulizumabiga ravitud patsientidest vähendati või lõpetati immunosupressioonravi kortikosteroididega. Lisaks vähenes ravulizumab-ravi saanutel vajadus päästva ravi järele. Ka elukvaliteedi näitajad paranesid ravulizumab rühmas arvuliselt enam, kuid erinevus platseeboga ei olnud statistiliselt oluline. Ravulizumab oli hästi talutav ja selle ohutusprofiil oli võrreldav platseeboga.

Teenust võivad osutada regionaalsed ja keskhaiglad ja ravi tuleb alustada hematoloogiliste, renaalsete, neuromuskulaarsete või närvisüsteemi põletikuliste häirete ravis kogunud arsti järelevalve all, et oleks olemas infrastruktuur ja kompetents teenuse läbiviimiseks ning võimalike kõrvaltoimete raviks. Muud teenuse kohaldamise tingimused ei ole vajalikud.

Esitatud andmete alusel aitaks uue ravimiteenuse – ravi ravulizumabiga – lisamine tervishoiuteenuste loetellu parandada gMG ravivõimalusi Eestis.

18. Kasutatud kirjandus

1. Ravimiregistri ravimi omaduste kokkuvõte. Ultomiris. Link: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_et.pdf
2. Meisel A et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *Journal of Neurology*, 2023, Aug;270(8),3862–3875. Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37103755/>
3. Sacca F et al. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 2023, Dec;30(12),3854–3867. Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37204031/>
4. Narayanaswami P et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. 2020 Update. *Neurology*, 2021, Jan;96(3),114–122. Link: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000011124>
5. Ravimiregistri ravimi omaduste kokkuvõte. Soliris. Link: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/soliris-epar-product-information_et.pdf
6. Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs*, 2018, Feb;78(3),367–376. Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845078/>
7. Vu T et al. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, 2023, Mar;270,3129–3137. Link: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-023-11617-1>
8. Vu T et al. Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Review of the Current Evidence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2023, Dec;19,2639–2655. Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38059203/>
9. Lee JW et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*, 2019, Feb;133(6),530–539. Link: <https://ashpublications.org/blood/article/133/6/530/260550/Ravulizumab-ALXN1210-vs-eculizumab-in-adult>
10. Kulasekararaj AG et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*, 2019, Feb;133(6),540–549. Link: <https://ashpublications.org/blood/article/133/6/540/260562/Ravulizumab-ALXN1210-vs-eculizumab-in-C5-inhibitor>