

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Ravila 19, Tartu 50411
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Krista Ress
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral, 300mg</i>
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<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)	

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

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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärgiks on tagada päriliku angioödeemiga (hereditaarne angioödeem, HAE) patsientidele, kellel esinevad sagedased angioödeemi atakid (vähemalt 1 atakk kuus) või kelle elukvaliteet on oluliselt häiritud atakkide esinemisest, haigushoogude ennetamiseks profülaktilise ravi võimalus. Haiguse raskusastme hindamisel tuleb arvesse võtta haiguse aktiivsust, atakkide sagedust, atakkide mõju patsiendi elukvaliteedile, meditsiinilise abi kättesaadavust ning hooravimite ebapiisavat efekti. WAO/EAACI hereditaarse angioödeemi ravijuhise alusel (1) tuleb pikaajalist profülaktilist ravi kaaluda kõigil raske HAE kuluga patsientidel. Edukas pikaajaline profülaktika (suutlikkus hoida ära HAE atakkide teket) sõltub suuresti patsiendi ravimsoostumusest, mistõttu tuleb profülaktilise ravi manustamisviiside valikul arvestada patsiendi eelistustega (intravenoosne vs subkutaanne ravi) (1). Seetõttu tuleb kehtiva ravijuhise alusel pikaajalise profülaktika esmavalikuna kasutada subkutaanset C1-INH või lanadelumabi (2).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Päriliku angioödeemi (HAE) pikaajaline profülaktika 12-aastastel ja vanematel patsientidel juhul kui patsiendil esineb enam kui üks haigushoog kuus või kui patsiendi haigushoog põhjustavad olulise elukvaliteedi languse.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus
RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Pärilik angioödeem (HAE) põhjustab ettenägematu valulikke turse episoodide, mis enamasti haaravad jäsmeid, sooleseina, genitaale, nägu või ülemisi hingamisteid. Atakkidega kaasnevad tursed põhjustavad märkimisväärsed moondumisi ja funktsioonihäired, elukvaliteedi langust ja kõriatakkide korral ka surmajuhtumeid.

HAE võib esineda kolme haigusvormina – HAE koos C1-inhibiitor puudulikkusega (HAE-1), HAE koos C1-inhibiitori funktsioonihäirega (HAE-2) või normaalse C1-inhibiitori tasemega HAE (HAE-nC1-INH, varasemalt kui HAE-3). HAE-1 ja HAE-2 on autosoomdominantse pärandumisega haigusvormid, mille levimuseks hinnatakse ligikaudu 1:50 000. Siiski ligi veerandil patsientidest puudub varasem perekondlik esinemine. Kõige sagedasem haigusvorm on HAE-1, hõlmates ligi 85% juhtudest. HAE-nC1-INH on kõige harvemini esinev haigusvorm, selle täpne levimus on teadmata (1-2).

C1-INH kontrollib tervet rida lokaalseid põletikumehhanisme: komplemendi, kontakti ja sisemiste hüübimissüsteemide aktiveerimist. Klassikalise komplemendisüsteemi ebaadekvaatne regulatsioon põhjustab komplemendisüsteemi komponendi C4 äratarbimise, kallikreiini ebapiisav inhibeerimine toob endaga kaasa bradükiniini liigse tootmise. Veresoonte läbilaskvuse eest vastutav vasoaktiivne peptiid bradükiniin ongi peamiseks mediaatoriks ja haigust iseloomustavad episoodilised tursed (haiguse atakid) tekivad tingituna paikselt bradükiniini ülemäärasest sisaldusest. HAE atakkidele on iseloomulik aeglane algus (mitme tunni vältel). Mõnel patsiendil võib esineda päriliku angioödeemi episoodide paar korda nädalas, mõnel teisel aga vaid kord elus. Ägedad hood kestavad enamasti 1-5 päeva, on iseeneslikult taanduvad. Samas hoog ise on seotud tõsiste ja sageli eluohtlike vaevustega. Kliiniline pilt erineb nii patsienditi kui ka ühe patsiendi erinevate episoodide puhul. See, et patsiendil on alati olnud ainult naha või kõhuga seotud sümptomid, ei välista sümptomite esinemise võimalust kõri piirkonnas.

Kõritursena avaldub väike osa (umbes 2%) hoogudest, aga need võivad põhjustada surma hingamisteede obstruktsiooni, lämbumise tõttu. Hirm kõritursena kulgevate hoogude ees ja vajadus elupäästva spetsiaalse arstiabi kohese kättesaadavuse järele seab patsientide ning nende perekondade elule tõsiseid piiranguid. Nii näiteks on sageli problemaatiline ja isegi välistatud tööalane ning puhkuse eesmärgil toimuv reisimine.

Seedetrakti limaskestast haaravad atakid põhjustavad soolesulgusest või sooleseina turses tingituna tugevat valu, millega võib kaasneda eluohtlik oksendamise ja kõhulahtisus. Eelnevast tulenevalt võivad kõhuatakid näida erakorralist kirurgilist abi vajavate seisunditena ja mõnikord viia mittevajaliku laparoskoopia tegemiseni.

Patsiendid ei ole tavaliselt võimelised ühe või enama päeva vältel oma igapäevategevustega toime tulema ja nende tegutsemisvalmidus on mõne päeva vältel pärast ägedat hoogu angioödeemi jääknähtude ja väsimuse tõttu piiratud. Perifeersed tursed võivad takistada jalanõude kandmist ja masinatega töötamist või põhjustada jäsemete moonutusi, mis takistavad töötamist või muid tegevusi(1-2).

Angioödeemi ravis on kolm põhilist võimalust:

1. tursehoogude ehk atakkide ravi
2. tursehoogude kordumiste ärahoidmine e pikaajaline profülaktika
3. protseduuride eelne ravi e lühiajaline profülaktika.

Ägeda ataki ravis kasutatakse vereplasmast pärinevat (pdhINH) või rekombinantset inimese C1-INH kontsentrati (rh-INH), ekallantiidi (kallikreiini inhibiitor) ja ikatibanti (bradükiniin B2 retseptori antagonist) või eelnevate puudumisel vereplasmat. Vajadus pöörduda angioödeemi ägeda hoo ravi saamiseks tervishoiuasutusse tähendab, et kodust, koolist või töölt tuleb eemal olla

vähemalt pool päeva. Meditsiinasutusse pöördumine tähendab ravi alguse täiendavat edasilükkamist, mis omakorda suurendab ravi ebaõnnestumise riski ja pikendab paranemise aega. Tervishoiuasutuse personal, kes ei ole pärilikust angioödeemist teadlik, ei pruugi angioödeemihooge nende varases järgus ära tunda ja ravida. See omakorda viib raskemate sümptomite välja kujunemisele ja ravi hilinemisele. Kõritursega kulgevate hoogude korral võib selline viivitus osutada fataalseks.

Lühiajaline profülaktika on soovitatav sündmuste korral, mis on seotud suure riskiga hoo vallandamiseks (nt eeskätt hambaravi, näo- ja suuõõne operatsioonide ja mõne meditsiinilise protseduuri, näiteks endoskoopia korral).

Pikaajalise profülaktika eesmärgiks on atakkide püsiv ennetamine ja patsiendile normaalse elukvaliteedi tagamine. Angioödeemihaigetega tegelevates keskustes on kasutusele võetud koduse infusiooni programmid, mis võivad aidata ületada paljusid tervishoiuasutustes toimuva raviga seotud puudusi. Kogemused näitavad, et ravimite ise või abistatud manustamise võimalus vähendab angioödeemihoogude raskusastet ja kestust, parandab päriliku angioödeemiga seotud elukvaliteeti, vähendab töölt ja õppetöölt puudumisi ning võimetust teha kodutöid.

Ravimi isemanustamine on heaks kiidetud ka kehtivate ravijuhiste poolt ja seda nii pikaajalise profülaktika kui ka atakipõhise ravi korral (1,2).

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) kasutades otsingumärksõnaks „lanadelumab“ ja „hereditary angioedema“. Valikukriteeriumiteks oli kliinilised uuringud ning artikli avaldamine viimase 10 aasta jooksul. Otsingu tulemusena leiti 3 uuringut

- Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. *Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial.* JAMA 2018 Nov 27;320(20):2108-2121
- Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. *Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis.* N Engl J Med 2017;376(8):717-728
- Chung Y, Vince B, Iarrobino R, et al. *A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects.* Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113(4):460-6.e2.

Lisaks kasutasime ajakirjas *Annals of Allergy Asthma and Immunology* avaldatud ACAAI (American College of Allergy Asthma and Immunology) 2019 aastakonverentsi abstrakte:

- Johnston D, Banerji A, Nurse C, et al. *Long-term safety of lanadelumab in hereditary angioedema (HAE): interim results from the HELP OLE study.* P158. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;123:S19-62;
- Riedl M, Cicardi M, Hao J, et al. *Long-term efficacy of lanadelumab: interim results from the HELP open-label extension study.* P159. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;123:S19-62;

Lisaks kasutasime Euroopas kehtivaid teadaolevaid ravijuhendeid:

- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update.* Allergy 2018;73(8):1575-1596
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. *The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline.* Allergy Asthma Clin Immunol 2019;15:72

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

	<p>Lanadelumab on täielikult inimese monoklonaalne antikeha (IgG1/ κ-kerge ahel), mis inhibeerib aktiivse plasma kallikreiini proteolüütilist aktiivsust. Suurenenud plasma kallikreiini aktiivsus põhjustab HAE patsientidel angioödeemi hooge läbi suure molekulmassiga kininogeeni (high-molecular-weight-kininogen, HMWK) proteolüüsi, mille tagajärjel tekivad lõigatud HMWK (cleaved HMWK, cHMWK) ja bradükiniin. Lanadelumab tagab plasma kallikreiini aktiivsuse pideva kontrolli ning piirab seeläbi bradükiniini teket HAE-patsientidel.</p> <p>Tuginedes teostatud kliinilistele uuringutele ja ravimi omaduste kokkuvõttele, on soovitatav raviannus 300 mg lanadelumabi iga 2 nädala järel. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele saab patsientidel, kes on olnud ravi ajal stabiilselt haigushoogudeta pikema perioodi jooksul, võib kaaluda lanadelumabi 300 mg annuse manustamist iga 4 nädala järel.</p> <p>Lanadelumab ei ole ette nähtud päriliku angioödeemi ägedate hoogude raviks.</p>																																
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ib faas (4)</th> <th>III faas – HELP (3)</th> <th>III faas - HELP OLE (6,7) - esialgsed tulemused</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Uuritud isikute arv</td> <td>n=37 (n=24 lanadelumab, n=13 placebo)</td> <td>n=125 (n=84 lanadelumab, n=41 platseebo)</td> <td>n=212 (n=109 lanadelumab ületoodud patsiendid, n= lanadelumab uued patsiendid). Neist 193-1 uuringu kestus ≥12kuud, 27-1 uuringu kestus ≥24 kuu</td> </tr> <tr> <td>Uuritavate isikute iseloostus</td> <td>C1-INH-HAE patsiendid</td> <td>C1-INH-HAE patsiendid</td> <td>C1-INH-HAE patsiendid HELP uuringust (ületoodud) ja uued patsiendid</td> </tr> <tr> <td>Raviannus</td> <td>30, 100, 300, 400mg või platseebo</td> <td>150mg iga 4 näd (n=28), 300mg iga 4 näd (n=29), 300mg iga 2 näd (n=27)</td> <td>Ületoodud patsiendid 300mg esimesel päeval, teine doos peale esimest atakki ning seejärel annus iga 2 näd möödudes. Uued patsiendid 300mg iga 2 nädala möödudes olenemata esimese ataki ajast.</td> </tr> <tr> <td>Ravimi kasutuskestus</td> <td>6 nädalat</td> <td>26 nädalat</td> <td>Keskmiselt 19 kuud.</td> </tr> <tr> <td>Uuringudisain</td> <td>Randomiseeritud, multikeskuseline, topelt-pime, platseebo-kontrollitud</td> <td>Randomiseeritud, multikeskuseline, topelt-pime, platseebo-kontrollitud</td> <td>Avatud jätkuuring</td> </tr> <tr> <td>Peamised tulemused</td> <td>Annuses 100, 300 ja 400mg inhibeeris prekallikreiini. Keskmine poolväärtusaeg oli 13.8-15 päeva kõigis gruppides.</td> <td>Keskmine erinevus ataki sageduses kuu lõikes võrreldes platseebogrupiga oli -1.49 (95% CI, -1,90...-1.08) 150mg iga 4 näd grupis; -1.44 (95% CI, -1,84...-1.04) 300mg iga 4 näd grupis; -1.71 (95% CI, -2.09...-1.33) 300mg iga 2 näd grupis;</td> <td>Atakkide hulk, hooravi vajavate atakkide hulk ja möödukate/raskete atakkide hulk vähenes oluliselt ravi foonil. Atakkide arv vähenes vähemalt 70% võrra 93.4%-l ületoodud patsientidest ja 88.3%-l uutest patsientidest. 36.8% ületoodud patsientidest ja 43.7% uutest patsientidest olid atakivabad keskmiselt 19-kuulise uuringuperioodi jooksul.</td> </tr> <tr> <td>Kõrvaltoimed</td> <td>Raskeid kõrvalnähte ei olnud Surmasid ei olnud Peamiselt peavalu ja süstekoha valu. Kahel patsiendil tekkisid ravimivastased antikehad, mis ei mõjutanud farmakokineetilist</td> <td>Raskeid kõrvalnähte ei olnud Surmasid ei olnud Peavalud, süstekoha valu/punetus, ülemiste hignasmisteede infektsioonid, uimasus. Ühel juhul asümptomaatiline maksaensüümide tõus.</td> <td>Raskeid kõrvalnähte ei olnud Surmasid ei olnud Peamiselt süstekoha valu (33.9% ületoodud patsientidest ja 58.3% patsientidest), süstekoha punetus (vastavalt 11.9% ja 15.5%), süstekoha hematoom (vastavalt 4.6 ja 9.7%)</td> </tr> </tbody> </table>		Ib faas (4)	III faas – HELP (3)	III faas - HELP OLE (6,7) - esialgsed tulemused	Uuritud isikute arv	n=37 (n=24 lanadelumab, n=13 placebo)	n=125 (n=84 lanadelumab, n=41 platseebo)	n=212 (n=109 lanadelumab ületoodud patsiendid, n= lanadelumab uued patsiendid). Neist 193-1 uuringu kestus ≥12kuud, 27-1 uuringu kestus ≥24 kuu	Uuritavate isikute iseloostus	C1-INH-HAE patsiendid	C1-INH-HAE patsiendid	C1-INH-HAE patsiendid HELP uuringust (ületoodud) ja uued patsiendid	Raviannus	30, 100, 300, 400mg või platseebo	150mg iga 4 näd (n=28), 300mg iga 4 näd (n=29), 300mg iga 2 näd (n=27)	Ületoodud patsiendid 300mg esimesel päeval, teine doos peale esimest atakki ning seejärel annus iga 2 näd möödudes. Uued patsiendid 300mg iga 2 nädala möödudes olenemata esimese ataki ajast.	Ravimi kasutuskestus	6 nädalat	26 nädalat	Keskmiselt 19 kuud.	Uuringudisain	Randomiseeritud, multikeskuseline, topelt-pime, platseebo-kontrollitud	Randomiseeritud, multikeskuseline, topelt-pime, platseebo-kontrollitud	Avatud jätkuuring	Peamised tulemused	Annuses 100, 300 ja 400mg inhibeeris prekallikreiini. Keskmine poolväärtusaeg oli 13.8-15 päeva kõigis gruppides.	Keskmine erinevus ataki sageduses kuu lõikes võrreldes platseebogrupiga oli -1.49 (95% CI, -1,90...-1.08) 150mg iga 4 näd grupis; -1.44 (95% CI, -1,84...-1.04) 300mg iga 4 näd grupis; -1.71 (95% CI, -2.09...-1.33) 300mg iga 2 näd grupis;	Atakkide hulk, hooravi vajavate atakkide hulk ja möödukate/raskete atakkide hulk vähenes oluliselt ravi foonil. Atakkide arv vähenes vähemalt 70% võrra 93.4%-l ületoodud patsientidest ja 88.3%-l uutest patsientidest. 36.8% ületoodud patsientidest ja 43.7% uutest patsientidest olid atakivabad keskmiselt 19-kuulise uuringuperioodi jooksul.	Kõrvaltoimed	Raskeid kõrvalnähte ei olnud Surmasid ei olnud Peamiselt peavalu ja süstekoha valu. Kahel patsiendil tekkisid ravimivastased antikehad, mis ei mõjutanud farmakokineetilist	Raskeid kõrvalnähte ei olnud Surmasid ei olnud Peavalud, süstekoha valu/punetus, ülemiste hignasmisteede infektsioonid, uimasus. Ühel juhul asümptomaatiline maksaensüümide tõus.	Raskeid kõrvalnähte ei olnud Surmasid ei olnud Peamiselt süstekoha valu (33.9% ületoodud patsientidest ja 58.3% patsientidest), süstekoha punetus (vastavalt 11.9% ja 15.5%), süstekoha hematoom (vastavalt 4.6 ja 9.7%)
	Ib faas (4)	III faas – HELP (3)	III faas - HELP OLE (6,7) - esialgsed tulemused																														
Uuritud isikute arv	n=37 (n=24 lanadelumab, n=13 placebo)	n=125 (n=84 lanadelumab, n=41 platseebo)	n=212 (n=109 lanadelumab ületoodud patsiendid, n= lanadelumab uued patsiendid). Neist 193-1 uuringu kestus ≥12kuud, 27-1 uuringu kestus ≥24 kuu																														
Uuritavate isikute iseloostus	C1-INH-HAE patsiendid	C1-INH-HAE patsiendid	C1-INH-HAE patsiendid HELP uuringust (ületoodud) ja uued patsiendid																														
Raviannus	30, 100, 300, 400mg või platseebo	150mg iga 4 näd (n=28), 300mg iga 4 näd (n=29), 300mg iga 2 näd (n=27)	Ületoodud patsiendid 300mg esimesel päeval, teine doos peale esimest atakki ning seejärel annus iga 2 näd möödudes. Uued patsiendid 300mg iga 2 nädala möödudes olenemata esimese ataki ajast.																														
Ravimi kasutuskestus	6 nädalat	26 nädalat	Keskmiselt 19 kuud.																														
Uuringudisain	Randomiseeritud, multikeskuseline, topelt-pime, platseebo-kontrollitud	Randomiseeritud, multikeskuseline, topelt-pime, platseebo-kontrollitud	Avatud jätkuuring																														
Peamised tulemused	Annuses 100, 300 ja 400mg inhibeeris prekallikreiini. Keskmine poolväärtusaeg oli 13.8-15 päeva kõigis gruppides.	Keskmine erinevus ataki sageduses kuu lõikes võrreldes platseebogrupiga oli -1.49 (95% CI, -1,90...-1.08) 150mg iga 4 näd grupis; -1.44 (95% CI, -1,84...-1.04) 300mg iga 4 näd grupis; -1.71 (95% CI, -2.09...-1.33) 300mg iga 2 näd grupis;	Atakkide hulk, hooravi vajavate atakkide hulk ja möödukate/raskete atakkide hulk vähenes oluliselt ravi foonil. Atakkide arv vähenes vähemalt 70% võrra 93.4%-l ületoodud patsientidest ja 88.3%-l uutest patsientidest. 36.8% ületoodud patsientidest ja 43.7% uutest patsientidest olid atakivabad keskmiselt 19-kuulise uuringuperioodi jooksul.																														
Kõrvaltoimed	Raskeid kõrvalnähte ei olnud Surmasid ei olnud Peamiselt peavalu ja süstekoha valu. Kahel patsiendil tekkisid ravimivastased antikehad, mis ei mõjutanud farmakokineetilist	Raskeid kõrvalnähte ei olnud Surmasid ei olnud Peavalud, süstekoha valu/punetus, ülemiste hignasmisteede infektsioonid, uimasus. Ühel juhul asümptomaatiline maksaensüümide tõus.	Raskeid kõrvalnähte ei olnud Surmasid ei olnud Peamiselt süstekoha valu (33.9% ületoodud patsientidest ja 58.3% patsientidest), süstekoha punetus (vastavalt 11.9% ja 15.5%), süstekoha hematoom (vastavalt 4.6 ja 9.7%)																														
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>																																	
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>																																	
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>																																	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="703 188 842 277"></td> <td data-bbox="842 188 1018 277">ega farmakodünaamilist profiili</td> <td data-bbox="1018 188 1230 277">Ühel juhul ülitundlikkusreaktsioon. 11.9%-l ravimivastased antikehad.</td> <td data-bbox="1230 188 1495 277"></td> </tr> </table>		ega farmakodünaamilist profiili	Ühel juhul ülitundlikkusreaktsioon. 11.9%-l ravimivastased antikehad.	
	ega farmakodünaamilist profiili	Ühel juhul ülitundlikkusreaktsioon. 11.9%-l ravimivastased antikehad.			
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>26-nädalane III faasi uuring (HELP – <i>hereditary angioedema long-term prophylaxis</i>) kaasas 125 C1-INH-HAE patsienti vanuses ≥ 12 aastat, millest uuringu lõpetas 113. Neist omakorda 109 patsienti jätkas HELP OLE jätku-uuringus. Uuringute alusel vähendas lanadelumab HAE atakkide esinemise sagedust, atakkide raskust ning seetõttu ka hooravimi ning hospitaliseerimise vajadust. Ravimiga seotud kõrvaltoimetest esinesid lanadelumabi grupis valdavalt paiksed süstekoha reaktsioonid (52.4%) ning uimasus (6.0%), platseebo grupis vastavalt 34.1% ja 0%.</p> <p>HELP uuring: HAE atakkide arv ravi perioodil</p> <ul style="list-style-type: none"> - atakkide esinemine kuu aja jooksul <p>HELP OLE uuring:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lanadelumabi ohutus pikaajalisel kasutamisel 				
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>HELP uuring: Skriiningueelsel perioodil esines patsientidel 3.2-4 atakki kuus. Lanadelumabi grupis, kus raviannus oli 300mg iga 2 nädala möödudes, esines kogu uuringuperioodi jooksul 0.26 HAE atakki kuus.</p> <p>HELP OLE uuring:</p> <p>Pikaajalise uuringu käigus hinnati lanadelumabi ohutust 212 HAE patsiendil. Esialgsete tulemuste alusel osales 193 patsienti uuringus kestusega ≥ 12 kuud ja 27 patsienti kestusega ≥ 24 kuud. Kooskõlas varasemate tulemustega HELP uuringus, esines ravi ajal kõrvalnähte 50% patsientidest. Seejuures 95%-l kõrvalnähtude juhtudest oli tegemist kergete või mõõdukate nähtudega. Valdavalt esinesid paiksed süstekoha reaktsioonid, nagu näiteks valulikkus, erüteem.</p>				
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>HELP uuring:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lanadelumab ravi perioodil hooravi vajavate atakkide arv - mõõdukate/raskete atakkide esinemine lanadelumab ravi perioodil - atakkide arv kuus alates 14 ravi päevast kuni uuringu lõpuni - atakivabade päevade arv - elukvaliteedi muutus <p>HELP OLE uuring:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lanadelumabi efektiivsus pikaajalisel kasutamisel 				
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>HELP uuring:</p> <p>Akuutset ravi vajavaid atakke esines lanadelumabi (300mg iga 2 näd) grupis keskmiselt 0.21 (95% CI: 0.11-0.40) ja platseebogrupis oli 1.64 (95% CI: 1.34-2.00).</p>				

	<p>Mõõdukaid/raskeid atakke esines lanadelumabi (300mg iga 2 näd) grupis keskmiselt 0.20 (95% CI: 0.10-0.39) ja platseebogrupis 1.22 (95% CI: 0.97-152).</p> <p>Keskmine atakkide arv kuus alates 14 ravipäevast oli lanadelumabi (300mg iga 2 näd) grupis keskmiselt 0.22 (95% CI: 0.12-0.41) ja platseebogrupis keskmiselt 1.99 (95% CI: 1.65-2.39).</p> <p>Võrreldes platseeboga oli märkimisväärselt suurem osa patsientidest, kes said lanadelumab 300mg iga 2 nädala tagant, uuringuperioodil atakivabad (44.4% lanadelumabi grupis vs 2.4% platseebo grupis).</p> <p>Kõigis lanadelumabi gruppides paranes HAE patsientide elukvaliteet märkimisväärselt võrreldes platseebogrupia.</p> <p>Ligikaudu 81% HAE patsientidest grupis, kus raviks lanadelumab 300mg iga 2 nädala tagant, oli täheldatav ravi foonil kliiniliselt oluline elukvaliteedi muutus, seejuures platseebogrupis oli muutus täheldatav 36.8%-l patsientidest.</p> <p>HELP OLE uuring:</p> <p>Esialgsete uuringute alusel esines pikaajalise uuringu vältel vähenes märkimisväärselt nii keskmine atakkide arv kuus, akuutset ravi vajavate atakkide kui ka mõõdukate/raskete atakkide esinemine. Kogu gruppi (n=212) arvestades vähenes (võrreldes baasväärtusega) kuu aja keskmine atakkide esinemissagedus 87%, akuutset ravi vajavate atakkide esinemissagedus 92.6% ning mõõdukate kuni raskete atakkide esinemissagedus 83.6%. Seejuures 58% patsientidest olid regulaarse ravi ajal atakivabad ≥ 12 kuu ja 78% ≥ 6 kuu.</p>
--	---

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Paiksed süstekoha reaktsioonid (valu, erütem, ebamugavustunne jne). Täpsemad andmed on toodud ravimiomaduste kokkuvõttes.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Pearinglus, ülitundlikkus, makulopapuloosne lööve, müalgia,alaniinaminotransferaasi ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus. Täpsemad andmed on toodud ravimiomaduste kokkuvõttes.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
Enamasti on lanadelumabiga seotud kõrvalreaktsioonid kergekujulised, iseenesest taanduvad ja ei vaja ravi. Vajadusel sümptomaatiline ravi.	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenuste loetelu	teenus 367R	Teenusega on võimalik osutada profülaktilist ravi intravenoosel teel manustatud C1-inhibiitoriga, mis on patsiendile pideval kasutamisel ebamugav (vajalik ravi manustamine vähemalt kord nädalas), patsiendil peab olema veenitee rajamise võimalus, patsient on sõltuv haiglaravist ja meditsiinipersonalist
2. ravim (ei ole soodusravim)	danasool	Ei ole sobilik kõigile patsientidele, sh naistele ega noorukitele, märkimisväärse kõrvaltoimete profiili tõttu; Vastavalt ravijuhisele ei ole soovitatav kasutada esmase valikuna pikaajaliseks profülaktikaks

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovitus aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. <i>The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update</i>	2018	Pikaajalist profülaktikat tuleb kaaluda kõrgema haiguse aktiivsusega patsientidel	Konsensus, tugev soovitus

2. <i>The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline.</i>	2019	Lanadelumab on efektiivne ravi pikaajaliseks profülaktikaks HAE-1/2 korral	Kõrge tõendus põhisis, tugev soovitus
		Subkutaanselt manustatavat C1-INH või lanadelumabi tuleks kasutada esmavaliku pikaajalise profülaktilise ravina HAE-1/2 korral	Konsensus, tugev soovitus
		pdC1-INH on efektiivne ravi pikaajaliseks profülaktikaks HAE-1/2 korral	Kõrge tõendus põhisis, tugev soovitus
		Pool sünteetilisi androgeene ega anti-fibrinolüütilisi ravimeid ei peaks kasutama esmasevaliku pikaajalise profülaktilise ravina HAE-1/2 korral	Konsensus, tugev soovitus

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisisest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Prekliiniliste ja kliiniliste inimuuringute tulemusel inhibeerib lanadelumab plasma kallikreiini, olles seejuures ohutu ja hästi talutav ravim. Lanadelumab vähendab oluliselt haigusatakkide hulka ja raskusastet (seetõttu vähendades ka riski letaalsele atakkidele) ning parandab märkimisväärselt patsientide elukvaliteeti.

Hetkel on Eestis võimalik HAE profülaktilist ravi teostada vaid intravenoosel teel, ei ole võimalust subkutaanselt manustatava ravimi kasutamiseks. Subkutaanne manustamine iga kahe nädala või nelja nädala möödudes on patsiendi elukvaliteeti ja igapäeva elu oluliselt vähem häiriv kui 1-2 korda nädalas intravenoosne ravi. Lisaks võimaldab subkutaanne süste teostada ravi ka patsientidele, kellel veenitee rajamine halbade veenide tõttu komplitseeritud.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Taotletud teenusega ravi alustatakse ainult HAE ravi kogemusega erialaspetsialistidest koosneva konsiiliumi alusel. Ravim manustatakse subkutaanse süstena. Subkutaanse süstena manustatav ravim võimaldab patsiendile sõltumatuse meditsiinipersonalist ning võimaldab ka haiglast kaugemal elavatel patsientidel rakendada eluliselt olulist haiguse atakke ennetavat ravi. Subkutaanse süste teostamiseks väljaõpe toimub õe juhendamisel.

Kuna HAE on kaasasündinud haigus, eluaegse kestusega, ja patsiendi haiguse ägedus võib elu jooksul oluliselt varieeruda, siis ei ole võimalik hinnata ravi vajalikku kestust.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenust osutatakse konkreetses kesk- ja piirkondlikus haiglas töötava HAE ravi kogemusega spetsialisti poolt.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala	Antud hetkel on Eestis HAE patsientide jälgimise ja ravi kogemusega vaid mõned üksikud konkreetsed arstid. Arvestades praegust tööjaotust ja arstlikku kogemust võib teenus kuuluda nii allergoloogia-immunoloogia, pediatría kui ka pulmonoloogia eriala raviarvetele. Kuna tegemist

	on harvikaigusega, siis on mõistlik jätkata antud kitsale patsientide grupile ravi osutamist väga selgelt piiratud spetsialistide poolt, kellel on tekkinud pikaajalisem kogemus HAE patsientide käsitluses.
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Harvikaiguse tõttu teeme kvaliteetse teenuse osutamise eesmärgil ettepaneku piirata raviteenuse osutamine HAE ravi kogemusega spetsialistidega.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Raviteenuse osutamine praeguste HAE ravi kogemusega spetsialistide poolt ei eelda täiendava väljaõppe vajadust.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Raviteenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur ja valmisolek on vastavates asutustes (kesk- ja regionaalhaiglates) olemas. Raviteenuse osutamine ei eelda täiendava väljaõppe vajadust.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Antud teenust Eestis osutatud ei ole, alternatiivne teenus 367R on Eestis kasutusel atakipõhiseks ja i/v profülaktiliseks raviks.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Tartu Ülikooli Kliinikum, Ida-Tallinna Keskhaigla, Tallinna Lastehaigla
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 ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		4	
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	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	5	6	120
2. aasta	7	6	168
3. aasta	9	6	216
4. aasta	11	6	264
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>			
Hetkel jälgimisel ja raviil olevatest patsientidest kvalifitseeruks profülaktilise ravi kandidaadiks 5 patsienti, mõned neist praeguseks regulaarselt i/v profülaktilikal ilma piisava efektita.			

Patsientide arvu juurdekasvu hindamine eeldatavalt lisanduvate uute patsientide ja seniste patsientide ägenemiste hulga tuginedes.		
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>		
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Tartu Ülikooli kliinikum</i>	<i>pulmonoloogia</i>	<i>3 patsienti</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>allergoloogia-immunoloogia</i>	<i>2 patsienti</i>

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	3002 või 3004 või 3035
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	3002 või 3004 ambulatoorse teenuse korral, lisaks 367R. Kui patsient alternatiivselt saab i/v ravi päevastatsionaaris või statsionaaris, siis teenusele 367R lisandub ka päevaraviteenus/voodipäev.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Võib asendada 367R profülaktilise ravi kasutust (vastavalt i/v C1-INHh profülaktilise ravi skeemile tuleb i/v ravi teostada 1-2 korda nädalas; taotletav teenus jääb sõltuvalt patsiendil saavutatud ravivastusest kasutusse kord kahe nädala või kord nelja nädala jooksul). Siiski on kõigile profülaktilisel ravil olevatele patsientidele näidustatud valmisolek atakipõhiseks raviks (patsiendil peab olema ligipääs vähemalt 2 annusele atakipõhisele ravimile).
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Teenuse kasutusse võtmine ei tähenda uute diagnoositud patsientide lisandumist, vaid avardab patsientide ravivõimalusi kokkulepitud ravijuhtude arvu raames
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>	-
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> <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud</i>	Vt punkt 10.2

<i>selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Tulenevalt harvikaigusest puuduvad piisavad andmed võrdlemaks i/v teostatava profülaktilise C1-INH asendusravi ja lanadelumab ravi efektiivsuse võrdluse kohta.
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

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Lanadelumab (Takhzyro) 300 mg viaali lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga on [REDACTED] €

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügilohoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Ravimifirma Takeda esitab ülalviidatud määruses nõutud ajaks Haigekassale ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi koos pakutava kulujagamise skeemiga.

Patsientidel, kes kasutavad teenust 367R pikaajalise profülaktilise ravi eesmärgil vähemalt 2 korda nädalas, ei oleks lanadelumab pakutava kulujagamise skeemi ja iga 4 nädala tagant manustamise korral oluliselt kallim, kui praegune teenus 367R, aga subkutaanselt manustamisest tulenevalt oleks patsiendile pikaajaliseks kasutamiseks oluliselt sobivam ja mugavam.

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 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE (Inglismaa) (9)	2019. aasta	Lanadelumab on soovitatav HAE atakkide

⁸ Vabariigi Valitsuse määruse "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁹ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

	oktoober	<p>ärähoidmiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patsientidel esineb 2 või enam kliiniliselt olulist atakki nädalas vaatamata suukaudse profülaktilise ravi kasutamisele, või kui suukaudne profülaktiline ravi on vastunäidustatud või ei ole talutav; • kasutatakse väikseimat lanadelumabi manustamise sagedust kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte soovitusetega; • ettevõtte tagab lanadelumabi saadavuse vastavalt kokkulepitud kommertsiaalsele pakkumisele. <p>NICE hinnangu kuluefektiivsuse analüüsi kokkuvõtte lanadelumabi kohta on leitav: https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/chapter/3-Committee-discussion#cost-effectiveness</p>
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Ravimi kõrgest hinnast tulenevalt puudub patsiendil võimalus raviteenuse eest tasumiseks		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Väärkasutamise risk on minimaalne kuna ravi määrab vaid HAE ravi kogemusega eriarst.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Liigkasutamise tõenäosus on minimaalne, sest ravi alustatakse HAE kogemusega eriarsti poolt raske kuluga HAE patsiendil
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ravi määramisel on oluline patsiendi ravisoostumus.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Ravi alustatakse vähemalt kahest HAE ravi kogemusega eriarstist koosneva konsiiliumi otsuse alusel. Ravi teostab HAE ravi kogemusega eriarst kesk- või piirkondlikus haiglas.	

13. Kasutatud kirjandus

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73(8):1575-1596
2. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:72
3. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 Nov 27;320(20):2108-2121
4. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017;376(8):717-728
5. Chung Y, Vince B, Iarrobino R, et al. A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113(4):460-6.e2.
6. Johnston D, Banerji A, Nurse C, et al. Long-term safety of lanadelumab in hereditary angioedema (HAE): interim results from the HELP OLE study. P158. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:S19-62;
7. Riedl M, Cicardi M, Hao J, et al. Long-term efficacy of lanadelumab: interim results from the HELP open-label extension study. P159. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:S19-62;
8. Lanadelumab (Takzhyro 300mg süstelahus) ravimi omaduste kokkuvõte. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181122143033/anx_143033_et.pdf. (vaadatud 13.11.2019)
9. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Technology appraisal guidance [TA606] Published date: 16 October 2019: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Krista Ress</i> <i>/allkirjastatud digitaalselt/</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	