

## 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) nimi<sup>1</sup>. 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 Meditsiinigeneetika Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa tn 2, Tartu linn, Tartu maakond, 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	731 9496
1.4 Taotleja e-posti aadress	<a href="mailto:meditsiinigeneetika@gmail.com">meditsiinigeneetika@gmail.com</a>
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
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>	Uue ravimiteenuse lisamine, kood puudub
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Alfa-mannosidoosi (edaspidi AM) ravi alfavelmanaasiga, üks viaal 10 mg
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)	

<sup>1</sup> 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)<sup>2</sup>
- 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)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- 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<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

*Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.*

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> 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“

Ravimata alfa-mannosidoosiga patsientide prognoos on halb, kuna toob kaasa kognitiivse, neuromuskulaarse ja luustiku seisundi järk-järgulise halvenemise. Enamik patsiente muutub haiguse lõppfaasis ratastoolist sõltuvaks. Kõike eelpool nimetatud arvesse võttes on varajane diagnoosimine parim viis õigeaegse ravi alustamiseks ja progresseeruvate sümptomite minimeerimiseks (Guffon et al 2019).

Pikaajaine ensüümasendusravi alfavelmanaasiga (inimese rekombinantne alfa-mannosidaas) on heaks kiidetud Euroopa Ravimiameti poolt mitteneuroloogiliste ilmingute raviks kerge kuni mõõduka alfa-mannosidoosiga patsientidel. Avaldatud uuringud näitavad, et ensüümasendusravi alfavelmanaasiga on statistiliselt oluliselt efektiivsem võrreldes platseeboga. Alfavelmanaasravi saanud patsientidel paranesid nii biokeemilised kui ka funktsionaalsed näitajad. Nende näitajate paranemine jätkus kuni 4 aastase jälgimisperioodi vältel. Samuti täheldati üldise motoorse võimekuse ja immunoloogilise profiili paranemist (Guffon et al 2019).

Patsiendid, kes põevad alfa-mannosidoosi on suur koormus nende perekonnale ja ühiskonnale, kuna pidevalt suureneb vajadus tervishoiuteenuste ja meditsiiniliste abivahendite järele.

Hetkel on Eestis diagnoositud 2 patsienti: üks uus 2,5-aastane patsient (dr Maria Bergman) jaanuaris 2020 ning 2016. aastal diagnoositud 46-aastane patsient (dr Kairit Joost), kelle seisund on praeguseks väga raske. 2016. aastal diagnoositud patsiendil tekkisid esimesed kindlad alfa-mannosidoosi tunnused vanuses 27 aastat. Nüüd on ta ratastoolis, esinevad väljendunud tasakaalu- ning liikumisprobleemid, jalgade valud, kognitiivne defitsiit, raske osteoporoos, kuulmis- ning nägemislangus. (SA TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuse andmed).

Lamzede (alfavelmanaas) on esimene ensüümasendusravi alfa-mannosidoosiga patsientidele. Alfavelmanaas on mõeldud täiendama või asendama looduslikku ensüümi alfa-mannosidaasi, mis katalüüsib hübriidsete ja komplekssete, kõrge mannoosisisaldusega oligosahhariidide järjestikust degradatsiooni lüsoosoomis, vähendades akumulunud, kõrge mannoosisisaldusega oligosahhariidide hulka (Lamzede® ravimi omaduste kokkuvõte).

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p><b>NB!</b> 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.</p>	<p>Ensüümasendusravi alfa-mannosidoosiga patsientidele.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>E77.1 Mannosidoos</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Alfa-mannosidoos (AM) on üliharuldane autosoom-retsessiivne lüsoosomaalne ladestushaigus (ingl</p>	

*lysosomal storage disease, LSD*), mille levimust hinnatakse 1–2:1 000 000 elussünni kohta (Meikle et al. 1999; Meikle et al. 2004).

AM-le on iseloomulik lüsoosomaalse ensüümi alfa-mannosidaasi defitsiit, mis on põhjustatud MAN2B1 geeni patogeensetest muutustest. Alfa-mannosidaasi puudus põhjustab mannoosirikaste oligosahhariidide kuhjumist, põhjustades raku funktsiooni halvenemist ja apoptoosi, mis toob kaasa omakorda märkimisväärseid raskeid kliinilisi ilminguid (Beck et al. 2013; Borgwardt et al. 2015).

Tegemist on väga heterogeense haigusega, mis on seotud erineva raskusastme häiretega:

- Tüüp 1: kerge vorm, avaldub lapseas (pärast 10. eluaastat), ilma skeleti muutusteta, väga aeglaselt progresseeruv, elumus täiskasvanueani
- Tüüp 2: mõõdukas vorm, avaldub lapseas (enne 10. eluaastat), skeleti muutustega, aeglaselt progresseeruv, ataksia tekkega vanuses 20.-30. eluaastat, elumus täiskasvanueani
- Tüüp 3: raskekujuline vorm, avaldub imikueas, muutused skeletis, märkimisväärne kesknärvisüsteemi haaratus, varajane surm (Beck et al. 2013, Malm et al. 2008).

Alfa-mannosidoosi kliiniline pilt suures ulatuses varieerub, põhjustades näo- ja luustiku deformatsioone, intellektipuet, motoorse funktsiooni häireid, kuulmiskahjustust, korduvate infektsioonide teket ja psühhiaatrilisi sümptomeid (Malm and Nilssen 2008).

Haiguse progresseerumise tõttu patsientide elukvaliteet halveneb järk-järgult, mistõttu enamik patsiente sõltuvad kõrvalabist ning vajavad liikumiseks ratastooli täiskasvanueas (Malm and Nilssen 2010).

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).*

Taotluses on kajastatud ravimi omaduste kokkuvõttes toodud uuringud. Neis uuringutes uuriti alfavelmanaasi efektiivsust ja ohutust (rhLAMAN-05, rhLAMAN-10) ning alfavelmanaasi globaalset ravivastuse mudelit (Lamzede<sup>®</sup> ravimi omaduste kokkuvõte).

Eelpool nimetatud uuringute alusel sai Lamzede (alfavelmanaas) Euroopa Raviametilt müügiloa märtsis 2018 (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o260.htm>).

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

### 1. Borgwardt L et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients

**with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. J Inherit Metab Dis. 2018, May 30; 41(6): 1215–1223**

Artiklis on esitatud III faasi kliinilise uuringu (rhLAMAN-05; NCT01681953) tulemused, mille eesmärk on hinnata alfa-mannosidoosiga patsientide 1 mg/kg üks kord nädalas manustatud alfavelmanaasravi ohutust ja efektiivsust võrreldes platseeboga 52 nädala jooksul.

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>III faasi keskses mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus rhLAMAN-05 uuriti 52 nädala jooksul korduvalt annuses 1 mg/kg üks kord nädalas manustatud alfavelmanaasi ohutust ja efektiivsust. Uuringusse kaasati kokku 25 patsienti, sh 12 last (vanusevahemik 6...17 aastat, keskmine vanus 10,9 aastat) ja 13 täiskasvanud patsienti (vanusevahemik 18...35 aastat, keskmine vanus 24,6 aastat). Ükski patsient peale ühe ei olnud varem alfavelmanaasravi saanud. Kokku 15 patsienti (7 last ja 8 täiskasvanut) said ravi aktiivse toimeainega ja 10 patsienti said platseebot (5 last ja 5 täiskasvanut).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Aktiivse toimeainega rühmas (15 patsienti, 7 last ja 8 täiskasvanut) uuriti korduvalt annuses 1 mg/kg üks kord nädalas manustatud alfavelmanaasi ohutust ja efektiivsust 52 nädala jooksul.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo rühmas oli 10 patsienti (5 last ja 5 täiskasvanut).</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu pikkus 52 nädalat.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmaste tulemusnäitajatena hinnati oligosahhariidide kontsentratsiooni seerumis ja kolmeminutiline trepist ülesmineku testi (ingl <i>three-minute stair climbing test</i>, 3MSCT).</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Oligosahhariidide märkimisväärtus ja statistiliselt oluline vähenemine seerumis alfavelmanaasi rühmas võrreldes platseeboga (<math>p &lt; 0,001</math>) ning 3MSCT marginaalne paranemine alfavelmanaasi rühmas võrreldes platseebo rühmaga. Alla 18 aasta vanustel patsientidel täheldatud tulemused näitasid paranemist. Üle 18 aasta vanustel patsientidel haigus stabiliseerus.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teiseste tulemusnäitajatena hinnati kuueminutilist käimistesti (ingl <i>six-minute walking test</i>, 6MWT) ja forsseeritud vitaalkapatsiteedi (ingl <i>forced vital capacity</i>, FVC) % eeldatavast.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Alfavelmanaasi rühmas täheldati 6MWT tulemuste väikest tõusu, võrreldes platseebo rühma väikse langusega, kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Muutus ka FVC % alfavelmanaasi rühma kasuks</p>

	võrreldes platseebo rühmaga, kuid mitte statistiliselt oluliselt.
--	---

**Platseebokontrolliga kliinilise uuringu rhLAMAN-05 tulemused (algandmed: rhLAMAN-05)**

Patsiendid	Alfavelmanaasravi 12 kuu jooksul (n = 15)		Platseeboravi 12 kuu jooksul (n = 10)		Alfavelmanaas vs. platseebo
	Keskmine tegelik algväärtus (standardhälve)	Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega	Keskmine tegelik algväärtus (standardhälve)	Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega	Korrigeeritud keskmine erinevus
<b>Oligosahhariidide kontsentratsioon seerumis (µmol/l)</b>					
<b>Kokku</b> <sup>(1)</sup> (95% usaldusvahemik) p- väärtus	6,8 (1,2)	-5,11 [-5,66; -4,56]	6,6 (1,9)	-1,61 [-2,28; -0,94]	-3,50 [-4,37; -2,62] p < 0,001
<18 aastat <sup>(2)</sup>	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≤18 aastat <sup>(2)</sup>	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
<b>3MSCT (astet/min)</b>					
<b>Kokku</b> <sup>(1)</sup> (95% usaldusvahemik) p- väärtus	52,9 (11,2)	0,46 [-3,58; 4,50]	55,5 (16,0)	-2,16 [-7,12; 2,80]	2,62 [-3,81; 9,05] p = 0,406
<18 aastat <sup>(2)</sup>	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≤18 aastat <sup>(2)</sup>	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
<b>6MWT (meetrit)</b>					
<b>Kokku</b> <sup>(1)</sup> (95% usaldusvahemik) p- väärtus	459,6 (72,26)	3,74 [-20,32; 27,80]	465,7 (140,5)	-3,61 [-33,10; 25,87]	7,35 [-30,76; 45,46] p = 0,692
<18 aastat <sup>(2)</sup>	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≤18 aastat <sup>(2)</sup>	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	-
<b>FVC (% eeldatavast)</b>					
<b>Kokku</b> <sup>(1)</sup> (95% usaldusvahemik) p- väärtus	81,67 (20,66)	8,20 [1,79; 14,63]	90,44 (10,39)	2,30 [-6,19; 10,79]	5,91 [-4,78; 16,60] p = 0,278
<18 aastat <sup>(2)</sup>	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≤18 aastat <sup>(2)</sup>	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	-

<sup>(1)</sup>Koondtulemused: esitatud on ANCOVA-mudeliga hinnatud korrigeeritud keskmine muutus ja korrigeeritud keskmine erinevus.

<sup>(2)</sup>Vanuse järgi: esitatud on korrigeerimata keskmine ja standardhälve (Lamzede<sup>®</sup> ravimi omaduste kokkuvõte, 2018).

**2. Lund AM et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. J Inherit Metab Dis. 2018, May3; 41(6): 1225–1233**

Uuring rhLAMAN-10 (NCT02478840) on integreeritud efektiivsuse ja ohutuse analüüs alfa-mannosidoosiga patsientidele, kes osalesid eelnevates alfavelmanaasi uuringutes ja said ravi kuni 4 aastat kliinilistes jätku-uuringutes või eriloaga kasutamise programmi (CU) raames (Lund et al. 2018).

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Alfavelmanaasi pikaajalist efektiivsust ja ohutust uuriti kontrollrühmata avatud III faasi kliinilises uuringus rhLAMAN-10 33 patsiendil (19 lapsel ja 14 täiskasvanul, kes olid ravi alustamisel vanusevahemikus 6...35 aastat), kes olid varem osalenud alfavelmanaasi uuringutes. Koostati integreeritud andmebaas, kuhu koondati kumulatiivsed andmebaasid kõigist alfavelmanaasi uuringutest.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Kõigile patsientidele manustati alfavelmanaasi 1 mg/kg kohta intravenoosselt üks kord nädalas.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tegemist on avatud, ilma kontrollrühmata uuringuga.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu pikkus kuni 4 aastat.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmasteks tulemusnäitajateks olid seerumi oligosahhariidide sisalduse ning 3MSCT muutused algväärtusest (ingl <i>last observation, LO</i>).</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Seerumi oligosahhariidide sisaldus vähenes kogupopulatsioonis 12 kuu möödudes märkimisväärselt (keskmine muutus: -72,7%, P &lt;0,001) ja püsis viimase vaatluse korral statistiliselt olulisena (-62,8%, P &lt;0,001). Kolme kuu möödudes täheldati 3MSCT keskmist paranemist +9,3% (P = 0,013), mis püsis ka viimasel vaatlusel statistiliselt oluline (+13,8%, P = 0,004). Alfavelmanaasi toimed olid ilmsemad alla 18 aasta vanustel lastel.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Funktsionaalset võimekust hinnati täiendavalt 6MWT, FVC (% eeldatavast) ning motoorse oskuse Bruininks-Oseretsky testi (BOT-2) abil. Immunoloogilist seisundit hinnati seerumi immunoglobuliin G (IgG) kontsentratsioonina. Puude taset igapäevase elu ja tervisega seotud elukvaliteedi hindamisel hinnati lapsea tervise hindamise küsimustiku (ingl <i>childhood health assessment questionnaire, CHAQ</i>) ja Euro QOL 5D 5 L (ingl <i>euro quality of life -5 dimensions, EQ5D5L</i>; kasutatud III faasi uuringus) uuringute abil ning millede tulemused esitati eraldi.</p>

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	6MWT tulemuste paranemist täheldati 12 kuu möödudes ja see oli statistiliselt oluline viimase vaatluse (LO) korral. Pediaatrilistel patsientidel täheldati suuremat 6MWT tulemuste paranemist võrreldes algtasemega, kui täiskasvanud patsientidel. Viiest lapsest neli ja viiest täiskasvanust kolm (määratletud CHAQ ja invaliidsusindeksi (ingl <i>disability index</i> , DI) alusel) ei sõltunud enam abivahenditest ega kõrvalabist. Täheldati statistiliselt olulist keskmist muutust FVC (% eeldatavast) algtasemest kuni viimase vaatluseni (LO). FVC absoluutne muutus (prognoositud %) oli suurem lastel vs täiskasvanud patsiendid viimasel vaatlusel. Seerumi IgG statistiliselt oluline tõus algtasemest (44,1%, $p < 0,001$ ).
---	--

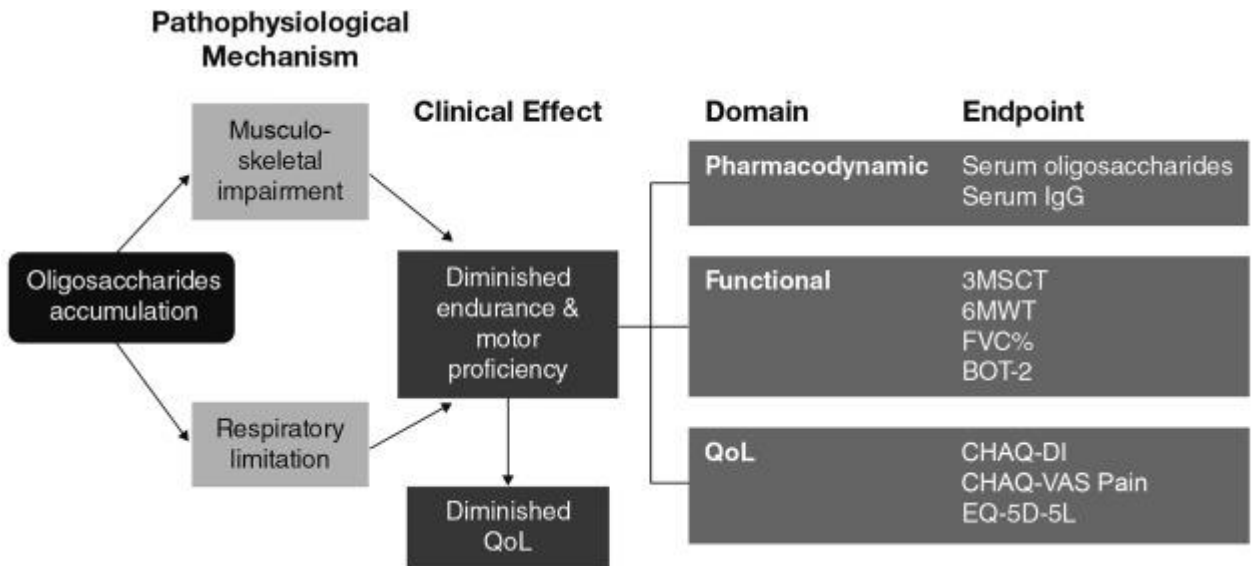
### Kliiniliste tulemusnäitajate muutus algväärtusest kuni viimase vaatluseni uuringus rhLAMAN-10 (algandmed: rhLAMAN-10)

Parameeter	Patsiendid n = 33	Keskmine tegelik algväärtus (standardhälve)	Viimane vaatlus muutus %-des võrreldes algväärtusega (standardhälve)	p-väärtus (95% usaldusvahemik)
Oligosahhariidide kontsentratsioon seerumis ( $\mu\text{mol/l}$ )	Kokku	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (astet/min)	Kokku	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (meetrit)	Kokku	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% eeldatavast)	Kokku	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

### 3. Harmatz P et al. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018 June:152-160

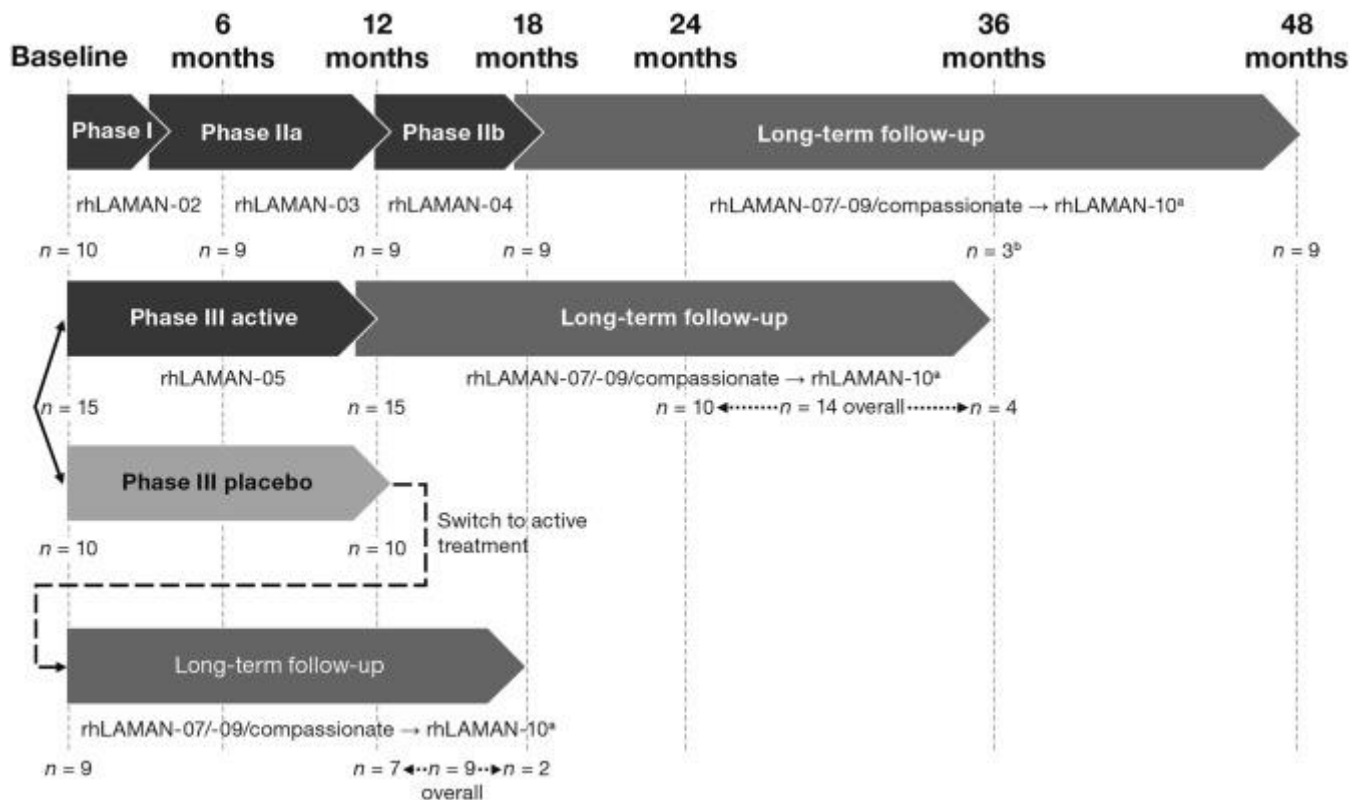
Alfavelmanaasi globaalse ravivastuse (ingl *global treatment response*, GTR) mudel loodi haiguse poolt mõjutatud ja süsteemsele ensüümasenduseravile (ingl *enzyme replacement therapy*, ERT) potentsiaalselt reageerivate kliiniliste domeenide tuvastamise kontseptsiooni alusel. Tuvastati kolm peamist valdkonda/domeeni. Farmakokineetika valdkond hõlmab alfa-mannosidaasi puudulikkuse tõttu akumulunud substraati (oligosahhariidid), mida peetakse haiguse ilmingute peamiseks patogeenseks teguriks. Oligosahhariidide vähenemine on oluline biomarker, mis näitab ensüümasendusravi farmakoloogilist toimet. Teine valdkond hõlmab haiguse kõiki funktsionaalseid lõpp-punkte, sealhulgas kopsufunktsiooni, vastupidavust ning üldised ja peenmotoorsed oskused. Kolmas valdkond on seotud patsiendi elukvaliteediga (ingl *quality of life*, QoL) haiguse koormuse, puude ja valu ilmingutega (Harmatz et al. 2018).





Joonis 1. Alfa-mannosidoosi ravivastuse mudel

Lühendid: 3MSCT, 3-min stair climb test (kolmeminutiline trepist ülesmineku test); 6MWT, 6-min walk test (kuueminutiline käimistest); BOT-2, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (Bruininksi-Oseretsky motoorse võimekuse katse, teine trükk); CHAQ-DI, Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index (lapseea tervise hindamise küsimustik, invaliidsusindeks); CHAQ-VAS, Childhood Health Assessment Questionnaire Visual Analog Scale (lapseea tervise hindamise küsimustik, valu visuaalne analoogskaala); EQ-5D-5 L, EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels (Euro elukvaliteet, 5 mõõdet, 5taset); FVC, forced vital capacity (forscheeritud vitaalkapatsiteet); IgG, immunoglobulin G (immunoglobuliin G); PD, pharmacodynamic (farmakodünaamika); QoL, quality of life (elukvaliteet) (Harmatz et al. 2018).



Joonis 2. Mudelis kasutatud andmebaasi skemaatiline kirjeldus (Harmatz P et al. 2018).

<sup>a</sup> RhLAMAN-10 uuringu raames andmekogumisvisiidile registreerunud patsientide integreeritud analüüs.

<sup>b</sup> Integreeritud analüüs (integreeritud analüüsi jaoks andmete kogumiseks sisestati eriloaga alfavelmanaasi kasutamise programmi patsiendid uuringusse rhLAMAN-10; täiendavad andmed integreeritud analüüsi jaoks saadi uuringute rhLAMAN-07 ja rhLAMAN-09 patsientidelt).

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Viies kliinilises uuringus manustati alfavelmanaasi kokku 33 patsiendile (20 meessoost ja 13 naissoost patsienti vanusevahemikus 6...35 aastat). Patsientide diagnoosimisel lähtuti sellest, kas alfaamannosidaasi aktiivsus vere leukotsüütides oli &lt;10% normaalsest aktiivsusest. Uuringust jäeti välja kõige raskema, kiiresti progresseeruva fenotüübiga patsiendid (haiguse süvenemine ühe aasta jooksul ja kesknärvisüsteemi haaratus). Selle kriteeriumi alusel kaasati uuringusse patsiendid, kelle haigus oli kerge kuni mõõdukas, heterogeense raskusastmega, kes olid võimelised tegema koormustesti, kellel avaldus haigus kliiniliselt väga erinevalt ja kes olid haigestunud väga erinevas vanuses.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid varem osalenud alfavelmanaasi uuringutes või osalenud ravimit eriloaga kasutamise programmis, mille korral aktiivne ravi toimus annusega 1 mg/kg kohta üks kord nädalas.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Eelnevas platseebo rühmas oli 10 patsienti, kes osalesid uuringus rhLAMAN-05.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu pikkus 48 kuud.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Üldise reageerimise määra eesmärk on määratleda vastus valdkondade kaupa. Ravi üldtoimet hinnati järgmistes valdkondades: farmakodünaamika (oligosahhariidide sisalduse vähenemine seerumis), funktsionaalsed võimed (3MSCT, 6MWT ning FVC % eeldatavast) ja elukvaliteet (CHAQ, DI ja valu visuaalne analoogskaala (ingl <i>childhood health assessment questionnaire pain visual analogue scale</i>, CHAQ-VAS pain)). Patsiendi ravile reageerimist defineeriti kui positiivset ravivastust <math>\geq 1</math> valdkonnas. Globaalset ravile reageerimist defineeriti kui positiivset ravivastust <math>\geq 2</math> valdkonnas. Selleks, et patsiente saaks pidada ravile reageerijateks, tuleb tõestada nende kliiniliselt olulist paranemist võrreldes algtaasemega.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>RhLAMAN10 integreeritud analüüsis saavutas 12 kuu jooksul farmakodünaamilises valdkonnas vastuse 97% (30/31) patsientidest, funktsionaalses valdkonnas vastuse 65% (20/31) patsientidest ja elukvaliteedi valdkonnas vastuse 48% (15/31) patsientidest, kusjuures 79% patsientidest saavutas globaalse</p>

	ravivastuse. Viimasel vaatlusel saavutasid need tulemused vastavalt 91% (30/33) patsientidest, 73% (24/33) patsientidest ja 67% (22/33) patsientidest. Viimasel vaatlusel klassifitseeriti 88% (29/33) patsientidest globaalse ravivastusega patsientideks. Ravi kestvus korreleerub paranemisega funktsionaalsuse ja elukvaliteedi valdkonnas. RhLAMAN-10 uuringu andmete subanalüüsi tulemused vanuserühmade kaupa näitavad, et viimasel vaatlusel reageerisid globaalselt kõik pediaatrilised patsiendid (100%, 19/19) ning 71% (10/14) täiskasvanud patsientidest.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Puuduvad.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Puuduvad.

Mitmes valdkonnas ravivastuse saanud patsientide *post hoc* analüüs toetab pikaajalisemast alfavelmanaasravist saadavat kasu: viimase vaatluse ajal tekkis ravivastus 87,9% patsientidest vähemalt 2 valdkonnas.

**Mitmes valdkonnas ravivastuse saanud patsientide analüüs: MCID<sup>(1)</sup> ravivastuse saanute määrad tulemusnäitajate ja valdkondade kaupa (algandmed: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)**

Valdkond	Kriteerium	Ravivastuse saanute määrad		
		Uuring rhLAMAN-05 (n=25)		Uuring rhLAMAN-10 (n=33)
		Platseebo 12 kuud	Lamzede 12 kuud	Lamzede viimane vaatlus
Farmakodünaamika	Oligosahhariidid	20,0%	100%	91,0%
<b>Farmakodünaamika valdkonna ravivastus</b>	<b>Oligosahhariidid</b>	<b>20,0%</b>	<b>100%</b>	<b>91,0%</b>
Funktsionaalsed võimed	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
<b>Funktsionaalsete võimete valdkonna ravivastus</b>	<b>Kombineeritud</b>	<b>30,0%</b>	<b>60,0%</b>	<b>72,7%</b>
Elukvaliteet	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
<b>Elukvaliteedi valdkond</b>	<b>Kombineeritud</b>	<b>40,0%</b>	<b>40,0%</b>	<b>66,7%</b>
<b>Üldine ravivastus</b>	<b>Kolmes valdkonnas</b>	<b>0</b>	<b>13,3%</b>	<b>45,5%</b>
	<b>Kahes valdkonnas</b>	<b>30,0%</b>	<b>73,3%</b>	<b>42,4%</b>
	<b>Ühes valdkonnas</b>	<b>30,0%</b>	<b>13,3%</b>	<b>9,1%</b>
	<b>Mitte üheski valdkonnas</b>	<b>40,0%</b>	<b>0</b>	<b>3,0%</b>

<sup>①</sup>MCID: minimaalne kliiniliselt oluline erinevus (Lamzede® ravimi omaduste kokkuvõte).

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Kõhulahtisus, püreeksia, kehakaalu tõus
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Infusiooniga seotud reaktsioonid, peavalu, artralgia, söögiisu suurenemine, valu jäsemetes
Rasked kõrvaltoimed	Kokku täheldati 2 tõsist kõrvaltoimet (teadvusekaotus 1 patsiendil ja äge neerupuudulikkus 1 patsiendil). Mõlemal juhul paranes patsient ilma tüsistusteta.
Võimalikud tüsistused	Pole registreeritud
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Sümptomaatiline ravi</p> <p><u>Valitud kõrvaltoimete kirjeldus</u></p> <p><i>Äge neerupuudulikkus</i></p> <p>Kliinilistes uuringutes esines ühel patsiendil äge neerupuudulikkus, mis võis olla seotud uuringuraviga. Äge neerupuudulikkus oli mõõduka raskusega, mille tagajärjel uuringuravimi manustamine ajutiselt katkestati, ja see taandus täielikult 3 kuu jooksul. Samaaegset pikaajalist ravi suurtes annustes ibuprofeeniga täheldati kui kõrvaltoime tekkimist soodustavat tegurit.</p> <p><i>Teadvusekaotus</i></p> <p>Ühel patsiendil teatati teadvusekaotusest, mida peeti seotuks uuringuravimiga ning mis taastus mõne sekundi pärast. Patsiendile infundeeriti haiglatingimustes füsioloogilist lahust ja ta lasti seejärel pärast 6-tunnist jälgimist koju. Hiljem esines patsiendil epileptilisi krambihooge, mida ei peetud seotuks.</p> <p><i>Infusiooniga seotud reaktsioonid</i></p> <p>Kliinilistes uuringutes teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest (sh ülitundlikkus, iiveldus, oksendamine, püreeksia, külmavärinad, kuumatunne, halb enesetunne, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon ja hüperhidroos) 9%-l patsientidest (3 patsiendil 33-st). Kõigi raskusaste oli kerge või mõõdukas ja ühestki ei teatatud kui tõsisest kõrvaltoimest. Kõik infusiooniga seotud kõrvaltoimetega patsiendid paranesid.</p>	

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.*

Kliiniliste uuringute andmed esitatud ülal.

## 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.*

Teenuse taotluse esitajale teadaolevalt ei ole alternatiivne tervishoiuteenus ravikindlustuse poolt rahastatav.

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.

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.*

Lamzede on esimene ravim, mis mõeldud alfa-mannosidoosiga patsientidele. Ravim registreeriti Euroopas märtsis 2018. Tegemist on harvikaigusega ning seetõttu puudub käesoleval hetkel aktsepteeritav ravijuhis Euroopas.

Alfa-mannosidoosi patsientidele ainsaks ravivõimaluseks on olnud vereloome tüvirakkude siirdamine (ingl *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). HSCT ei sobi kõigile patsientidele ning sellega võib kaasneda suremusrisk (Mynarek et al 2012).

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1.			

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite*

vähenev, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Senini on puudunud ensüümasendusravi alfa-mannosidoosiga patsientide raviks. Parim kättesaadav ravi on olnud üksnes sümptomaatiline, mis aitas leevendada haigusega kaasnevaid vaevusi.

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Ravi kulgu peab jälgima alfa-mannosidoosiga patsientide ravikogemusega või lüsoomaalse ladestushaiguse korral kasutatava mõne muu ensüümasendusravi manustamise kogemusega arst.

#### Annustamine

Soovitav annustamisskeem on 1 mg kehakaalu kg kohta üks kord nädalas kontrollitud kiirusega intravenoosse infusiooni teel.

Alfavelmanaasi globaalse ravivastuse (ingl *global treatment response*, GTR) mudeli analüüs toetab pikaajalisemast alfavelmanaasravist saadavat kasu: viimase vaatluse ajal tekkis ravivastus 87,9% patsientidest vähemalt 2 valdkonnas (Harmatz et al. 2018).

## 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>	Regionaalhaiglad (pediaatria või sisehaiguste osakonnad Tartus ja Tallinnas)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Üldjuhul teostatakse ravi Lamzede'ga statsionaarselt või päevaravis
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Pediaatria või sisehaigused
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Ravi Lamzede'ga toimub üks kord nädalas kontrollitud kiirusega intravenoosse infusiooni teel ja seetõttu on kvaliteetse teenuse osutamine tagatud statsionaarses või päevaravis
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	

*Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).*

Raviteenuse osutamine ei eelda täiendava väljaõppe vajadust.

#### 7.6 Teenuseosutaja valmisolek

*Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.*

Eelnevalt märgitud teenuseosutajate juures on olemas valmisolek uue teenuse osutamiseks.

### 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Ei ole asjakohane
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ei ole asjakohane
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Ei ole asjakohane
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole asjakohane
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei ole asjakohane

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Kodeerida iga manustamise kord eraldi, annustamine 1 x nädalas i/v		
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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	2	52	104
2. aasta	2	52	104
3. aasta	2	52	104
4. aasta	2	52	104
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>			
Prognoosi aluseks on võetud käesoleval hetkel diagnoositud AM patsientide arv. AM levimust			

hinnatakse 1–2:1 000 000 elussünni kohta (Meikle et al. 1999; Meikle et al. 2004), seetõttu järgneval neljal aastal isikute arvu prognoosis ei suurendanud.

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
Sõltuvalt patsiendi vanusest ja elukohast lähim regionaalhaigla (SA TÜK, PERH ja Tallinna Lastehaigla)		

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	<p>Esimesel manustamisel vajalik hospitaliseerimine tsentraalveeni kateetri asetamiseks, esimese annuse manustamiseks ja selle järgseks jälgimiseks</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ravipäev sisehaigused, kood 2065, 3 päeva</li> <li>2) Implanteeritava reservuaariga antibakteriaalse kattega tsentraalveeni kateetri asetamine, kood 7743 + ultraheli kontrolli all punktsioon, kood 7890 + üldanesteesia 2202 + ärkamisruum 2112 1 tund</li> <li>3) Lapspatsiendi puhul vanema majutuspäev, kood 2067, 3 päeva</li> </ol> <p>Järgnevad manustamiskorrad esimesel kuul statsionaaris:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ravipäev sisehaigused, kood 2065, 2 päeva</li> <li>2) Lapspatsiendi puhul vanema majutuspäev, kood 2067, 2 päeva</li> </ol> <p>Hea taluvuse ja kõrvaltoimete puudumise korral edasised manustamiskorrad:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ravipäev sisehaigused, kood 2065, 1 päeva</li> <li>2) Lapspatsiendi puhul vanema majutuspäev, kood 2067, 1 päeva</li> </ol> <p>Uue implanteeritava reservuaariga antibakteriaalse kattega tsentraalveeni kateetri asetamine peaks tõenäoliselt toimuma 1 aasta pärast, kood 7743.</p>
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid</i>	Ei ole asjakohane, kuna otsene alternatiivne ravi puudub



<p>ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</p>	
<p>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></p>	<p>Uus teenus, ei asenda ühtegi olemasolevat tervishoiuteenust</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>100% uued ravijuhud, esmased diagnoosid</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasises jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Antud ravile eelneb haiguse molekulaargeneetiline diagnoosimine. Dünaamiline efektiivsuse hinnang: 1. oligosahhariidide kontsentratsioon 2. 3MSCT 3. 6MWT 4. FVC % eeldatavast</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (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 selgitustest.</i></p>	<p>Ei ole asjakohane, kuna senine parim ravi on sümptomaatiline ja patsiendipõhine individuaalne toetusravi</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Ei ole asjakohane</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Ei ole asjakohane</p>

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehnoogia 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“*

Hinnatakse eraldi.

Küsimuste korral seoses teenuse maksumuse, kulutõhususe ja haigekassa eelarve mõjude kohta palun pöörduda ravimi müügilohoidja esindaja poole:

Edit Pung

UAB Norameda Eesti filiaal

Akadeemia 21/3

Tallinn 12618

e.pung@norameda.com

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §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 hindamiseks<sup>9</sup>, 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.*

Esitatakse vajadusel eraldi

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnang*

Esitatakse vajadusel eraldi

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi

11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta

11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest  
*Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe*

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus“ 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“

<sup>9</sup> Kättesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

		määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p>Ei ole valmisolekut omaosalusele</p>		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	<i>Esitatakse andmed tnuse 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>	Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest ravi Lamzede'ga võib alustada ainult alfa-mannoosidoosiga (ingl <i>alpha-mannosidosis</i> , AM) patsiendil, kellel on geneetiliselt kinnitatud diagnoos. Ravimit peab manustama ensüümasenduravi ja erakorralise meditsiiniabi osutamise kogemusega tervishoiutöötaja.
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>	Teenust ei ole võimalik liigkasutada, sest ravi kulgu peab jälgima alfa-mannosidoosiga patsientide ravikogemusega või lüsoomaalse ladestushaiguse korral kasutatava mõne muu ensüümasenduravi manustamise kogemusega arst.
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>	Teadaolevalt ei oma mõju
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Ei
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>		

<p><b>13. Kasutatud kirjandus</b></p> <p><i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:</i></p> <p><i>Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.</i></p> <p><i>Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.</i></p>
---

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

- Beck M et al. Natural history of alphas-mannosidosis a longitudinal study. Orphanet J Rare Dis. 2013, Jun 20;8:88.
- Borgwardt L et al. Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation. Orphanet J Rare Dis. 2015, Jun 6; 10:70.
- Borgwardt L et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. J Inherit Metab Dis. 2018, May 30; 41(6): 1215–1223.
- Guffon N et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. Molecular Genetics and Metabolism. 2019 April: 470-474.
- Harmatz P et al. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. Molecular Genetics and Metabolism. 2018 June:152-160
- [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191004146074/anx\\_146074\\_et.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191004146074/anx_146074_et.pdf)
- <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o260.htm>
- <https://www.alphamannosidosis.com>  
Inherit Metab Dis. 2018, May3; 41(6): 1225–1233
- Lamzede® ravimi omaduste kokkuvõte, 2018
- Lund AM et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. J
- Malm D et al. Alpha-mannosidosis. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3: 21.
- Malm D et al. Alpha-Mannosidosis—GeneReviews— NCBI Bookshelf. University of Washington, Seattle, 2010.
- Meikle PJ et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. Pediatrics. 2004, Oct;114(4):909–916.
- Meikle PJ et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA, 1999 Jan 20;281(3):249-54.
- Mynarek M et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. Bone Marrow Transplant. 2012, 47(3):352–359.

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Allkirjastatud digitaalselt
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja	

**allkiri**

*Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".*