

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)	CSL Behring GmbH
1.2 Taotleja postiaadress	■
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 ■
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	NA
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	NA
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kai Siinmaa
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+372 ■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	■

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	275R NB! Koodi 285R (profülaktiline ravi) puhul palume konsulteerida spetsialistidega, sest ravimi SPCs puudub nimetatud näidustus. Ravimi uuringutes on profülaktilist ravi uuritud.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	275R Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord 285R? Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut

2.3. Taotluse eesmärk

Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- 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)¹
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁴
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärgiks on lisada teenustele 275R ja 285R võimalus kasutada ravimit Berinert IV.

Varasemalt on haiglad saanud Berinert IV teenust mõlema teenuse raames kasutada, kuid alates 2021. aastast lisas Tervisekassa loetellu brändi põhise välistuse. Nimelt tekkis Tervisekassal ravimite SPCsid võrreldes mure, et võrreldes ravimiga Cinryze, tuleb Berinert IV enam kasutada, kuna

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

ravimite annustamise loogika SPCdes on erinev ning SPC põhjal ei ole võimalik välja lugeda infot ravimi keskmise annuse kohta.

Taotluse eesmärk on esitada infot, mis aitab aru saada ravimite võrdlevast annustamisest.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Ravimit kasutatakse päriliku ja omandatud angioödeemi raviks.

Berinert IV on näidustatud I ja II tüüpi päriliku angioödeemi ägenemiste raviks ja protseduurieliseks ennetamiseks.

Berinert IV on uuritud nii ägenemiste ravis, kui ka lühi- ja pikaajalises profülaktikas.

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

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Pärilik angioödeem (HAE) on potentsiaalselt eluohtlik seisund, mida iseloomustab korduv, iseenesest taanduv mittepõletikuline turse, mis mõjutab nahaalust kudet, mao-soolestiku limaskesta ja nahka.

Enamikul juhtudel on pärilik angioödeem (HAE) põhjustatud C1-INH kvantitatiivsest ja/või kvalitatiivsest puudulikkusest, mis on esmane kontrollvalk, mis reguleerib veresoonte läbilaskvuse vahendajate, sealhulgas bradükiniini aktiveerimist.

Ligi 85% HAE-ga patsientidest on põhjuseks ebapiisavas koguses C1-INH sünteesimine (HAE tüüp I) ja ligi 15% patsientidest esineb funktsionaalselt inaktiivne C1-INH (II tüüpi HAE). Väga üksikutel juhtudel on kirjeldatud ka normaalse C1-INH-ga HAE-d (<1 %).[1]–[3]

Pärilik angioödeem on haruldane haigus. Päriliku angioödeemi täpne levimus ei ole teada; enamik allikaid hindab selleks 1:50 000[4]–[6]. Eestis sai 2022. aastal hooravi 20 patsienti ning 6 patsienti profülaktilist ravi. 2023. aastal on 20 patsienti saanud ägeda hooravi ning 1 patsient profülaktilist ravi.[4]

C1-INH puudulikkus võib põhjustada korduvat, episoodilist, ilma urtikaariata, piiritletud turset. Ägedad hood võivad olla ettearvamatud ja esineda kõikjal kehas nahaaluses koes, limaskestadel ja nahal. Iga hoo kestus võib varieeruda 1–5 päeva ulatuses.



Seedetrakti limaskesta turse põhjustab kõhuvalu, peapööritust, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust. Patsiendil võib tekkida leukotsütoos ja astsiit. Sümptomid võivad jälgendada ägedat kõhtu.



Kõri, keele, või hääleтору turse võib põhjustada ülemiste hingamisteede sulgust. Tüüpilised sümptomid on düsfaagia, pigistustunne või tüki tunne kurgus, häälemuutused (häälekähedus, karedus), õhupuudus. Kuigi kõri atakid moodustavad ligikaudu 1% kõigist haigushoogudest, kogevad neid üle 50% patsientidest. Hingamisteid haaravad hood on eluohtlikud. Diagnoosimata patsientidel on kõritursega seotud suremus 30%[5]

HAE võib väljenduda ka mujal, kirjeldatud on neuroloogilisi hoogusid, mis väljenduvad peavalu,

nägemishäirete, tasakaaluhäiretena; kopsuhoogusid, mis väljenduvad õhupuuduse, rinnavalu, valuliku neelamisega; kuseteede hoogusid, mis väljenduvad kusepeetuse, anuuria ja valuliku urineerimisega ning lihaskoe hoogusid, mis väljenduvad valu ja tursena kas öla- või puusaliigeses, mõnes lihase turses.

Hoogude sagedus

Hoogude kordumise sagedus on erinev nii patsientide vahel kui ka sama patsiendi piires, alates eluaegsest asümptomaatilisest kulust kuni mitme hooni nädalas

Hoogude arv, mida patsient võib kogeda, varieerub aasta-aastalt ja indiviiditi. Umbes pooltel patsientidest esineb üks või mitu haigushoogu kuus ja äärmuslikel juhtudel võivad päriliku angioödeemi hood esineda mitu korda nädalas.

Kõige sagedasemad on naha- ja seedetraktihood. Kuigi hingamisteede hood moodustavad ligikaudu 1% kõigist haigushoogudest, siis siiski üle 50% patsientidest kogeb neid oma elu jooksul.[6]

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Kuna Berinert IV on juba olnud kasutuses, siis antud taotluses kontsentreerume ravimite Cinryze vs Berinert IV võrdleva annuse analüüsi jaoks vajalikule kliinilisele informatsioonile.

Antud punkti all toome välja lühikokkuvõtte peamisest Berinert IV kliinilisest infost ning käsitleme Berinert IV uuringuid IMPACT 1 ja IMPACT 2[7], [8] uuringuid ning allpool punktis toome välja Cinryze kahe SPC kajastatud uuringu (Rield et al ja Zuraw et al) vastavad andmed.

Berinert IV kokkuvõtlik kliiniline info:

Toome all lühidalt välja Berinert IV kliiniliste uuringute info, mille kohta vajadusel võime esitada ka täiendavaid andmeid:

Berinert IV on uuritud erinevatel populatsioonidel:

- < 17 aastastel patsientidel
- ≥ 65 aastastel patsientidel
- Raseduse aegselt (41 naist, 118 rasedust)
- Rinnaga toitvatel emadel (22 naist, 35 rasedust)
- Vastsündinu eas avaldunud HAE korral: 2010 ja 1988 kummalgi juhul jälgitud 1 vastsündinut sünnijärgse erythema mrginatumiga.

Berinert IV on uuritud erinevatel näidustustel:

- Vajaduspõhine ravi
- Lühiajaline profülaktiline ravi
- Pikaajaline profülaktiline ravi

Berinert IV kasutamise kogemuse pikaajalises profülaktikas:

Lisame kokkuvõtva info Berinert IV pikaajalise profülaktilise kasutamise kohta Craig et, al registriandmete analüüsi artiklist: [9]

Berinert on Euroopa Liidus HAE raviks kasutatud alates 1985. aastast. Nimetatud C1-INH kontsentraadi pikaajalise profülaktika (LTP) kasutamise esimene kirjeldus oli juhtumiaruanne, mis avaldati 1989. aastal. Sellest ajast alates on avaldatud kolm kontroll-grupita uuringut ja arvukaid juhtumiaruanded ja/või juhtumite seeriade kirjeldusi Berinert IV kliinilise kasutamise kohta, sealhulgas ka kasutamisest raseduse ajal. Antud artiklis viidatud rahvusvahelise patsiendiregistri patsientide alarühm on andnud seni suurima andmekogumi pnfC1-INH (Berinert) analüüsimiseks pikaajalises profülaktilises ravis. Kuigi Berinert ei ole selle näidustuse jaoks heaks kiidetud, soovitatakse kõigis hiljutistes ravijuhistes plasmastpõhist C1-INH-d kasutada LTP jaoks“.

Allpool oleme välja toonud 3 uuringut. Detailsemalt on välja toonud IMPACT uuringu tulemused. Craig et al LPT analüüsi tulemustest anname lühiülevaate, fookusega annustamisele.

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

I.M.P.A.C.T. uuring koosnes 2 etapist:

- I.M.P.A.C.T.1[7]: C1-INH annuse määramise ja ohutuse uuring HAE-ga patsientidel
- I.M.P.A.C.T.2[8]: I.M.P.A.C.T.1 avatud-sildiga jätku-uuring, kus hinnati Berinert IV 20 RÜ/kg pikaajalise ravi efektiivsust ja ohutust C1-INH ägedate HAE-hoogude korral mis tahes kehapiirkonnas.

IMPACT 1 uuring [7]

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

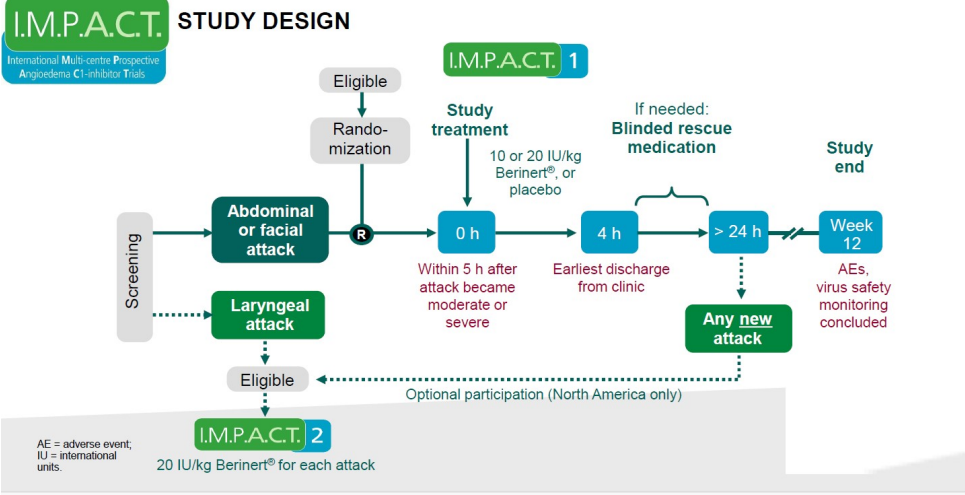
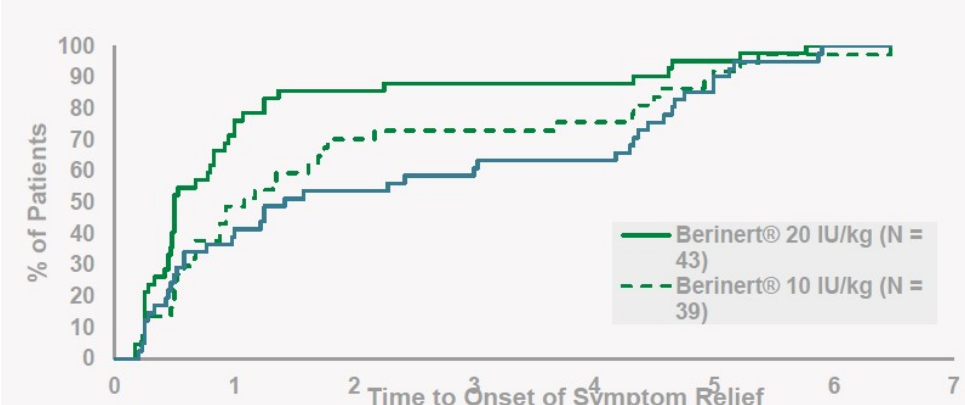
125 patsienti:

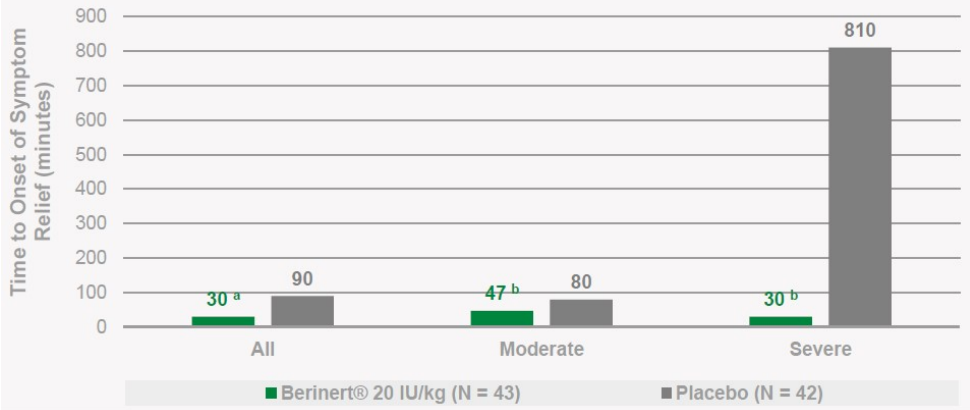
- 84 naist ja 40 meest vanuses ≥ 6 aasta
- keskmine vanus: 33 aastat (vahemik: 6 kuni 72 aastat)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

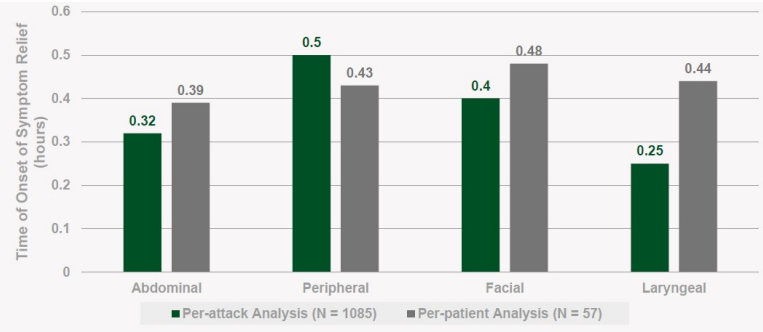
Patsiendid randomiseeriti kahe annuse ja platseebo vahel:

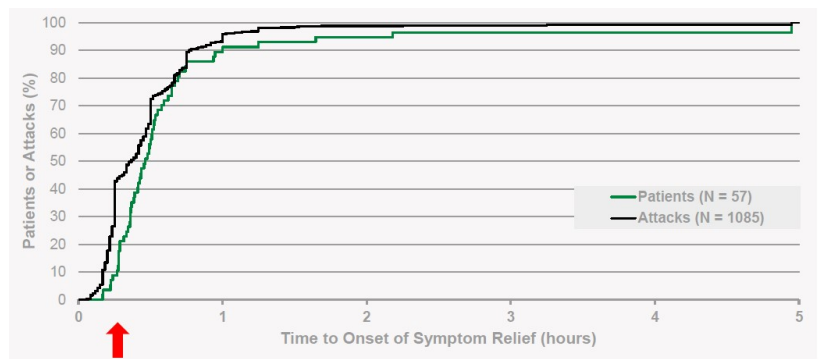
- 10 või 20 RÜ Berinert®/kg kehakaalu kohta
- või
- samaväärne kogus platseebot

<p>4.2.3 Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Jälgiti 24 tunni jooksul</p>  <p>Joonis 1 IMPACT uuringu ülesehitus</p>
<p>4.2.5 Esmase tulemusnäitaja</p>	<p>Patsiendi hinnangul määratud aeg Berinert®-i manustamise algusest kuni sümptomite leevenemiseni</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Sümptomite leevenemiseni kuluv mediaanaeg lühenes statistiliselt oluliselt 20 RÜ/kg kasutamisel (30 minutit) võrreldes platseeboga (90 minutit) ($p=0,003$)</p> <p>Ravi 10 RÜ/kg Berinert®-iga näitas tendentsi sümptomite leevenemise aja lühenemiseks võrreldes platseeboga.</p>  <p>Joonis 2. Aeg sümptomite leevenemiseni</p>

4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Patsiendi hinnangul määratud aeg uuringuravi algusest kuni kõigi sümptomite täieliku kadumiseni																																													
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Ligikaudu 70% patsientidest algas sümptomite leevendumise vähem kui 1 tunni jooksul ning 86% vähem kui 4 tunni jooksul.</p> <p>Mediaanaeg sümptomite täielikuks leevendumiseks oli 4,92 tundi.</p> <p>Tabel 1 Aeg sümptomite leevenemiseks kuni täieliku lahendumiseni</p> <table border="1" data-bbox="518 667 1471 1039"> <thead> <tr> <th colspan="5">20 IU/kg Body Weight Berinert®</th> </tr> <tr> <th>Statistic</th> <th>All Attacks n = 43</th> <th>Abdominal n = 34</th> <th>Facial n = 9</th> <th>Placebo n = 42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Time to Onset of Symptom Relief (hours)</td> </tr> <tr> <td>Median (range)</td> <td>0.50 (0.17 to 5.77)</td> <td>0.50 (0.17 to 5.22)</td> <td>0.92 (0.25 to 5.77)</td> <td>1.42 (0.20 to 5.90)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Number (%) of patients with individual average time to onset of symptom relief of:</td> </tr> <tr> <td>< 1 hour</td> <td>30 (69.8)</td> <td>25 (73.5)</td> <td>5 (55.6)</td> <td>16 (38.1)</td> </tr> <tr> <td>< 4 hours</td> <td>37 (86.0)</td> <td>30 (88.2)</td> <td>7 (77.8)</td> <td>26 (61.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Time to Complete Resolution of HAE Symptoms (hours)</td> </tr> <tr> <td>Median (range)</td> <td>4.92 (0.47 to 1486)</td> <td>3.56 (0.47 to 1486)</td> <td>35.17 (7.93 to 81.53)</td> <td>7.79 (0.33 to 1486)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sümptomite leevendumise aeg oli kiire sõltumata hoo raskusest.</p>  <p>Joonis 3 mediaanaeg sümptomite leevendumise alguseni.</p>	20 IU/kg Body Weight Berinert®					Statistic	All Attacks n = 43	Abdominal n = 34	Facial n = 9	Placebo n = 42	Time to Onset of Symptom Relief (hours)					Median (range)	0.50 (0.17 to 5.77)	0.50 (0.17 to 5.22)	0.92 (0.25 to 5.77)	1.42 (0.20 to 5.90)	Number (%) of patients with individual average time to onset of symptom relief of:					< 1 hour	30 (69.8)	25 (73.5)	5 (55.6)	16 (38.1)	< 4 hours	37 (86.0)	30 (88.2)	7 (77.8)	26 (61.9)	Time to Complete Resolution of HAE Symptoms (hours)					Median (range)	4.92 (0.47 to 1486)	3.56 (0.47 to 1486)	35.17 (7.93 to 81.53)	7.79 (0.33 to 1486)
20 IU/kg Body Weight Berinert®																																														
Statistic	All Attacks n = 43	Abdominal n = 34	Facial n = 9	Placebo n = 42																																										
Time to Onset of Symptom Relief (hours)																																														
Median (range)	0.50 (0.17 to 5.77)	0.50 (0.17 to 5.22)	0.92 (0.25 to 5.77)	1.42 (0.20 to 5.90)																																										
Number (%) of patients with individual average time to onset of symptom relief of:																																														
< 1 hour	30 (69.8)	25 (73.5)	5 (55.6)	16 (38.1)																																										
< 4 hours	37 (86.0)	30 (88.2)	7 (77.8)	26 (61.9)																																										
Time to Complete Resolution of HAE Symptoms (hours)																																														
Median (range)	4.92 (0.47 to 1486)	3.56 (0.47 to 1486)	35.17 (7.93 to 81.53)	7.79 (0.33 to 1486)																																										

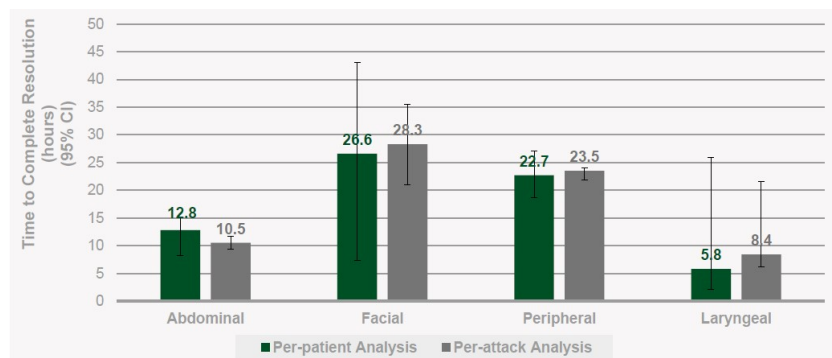
4.2B Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja

metaanalüüside alusel																
IMPACT 2 uuring[8]																
4.2.1B Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	57 patsienti (38 naist, 19 meest) Keskmine vanus 32 aastat (10 kuni 53 aastat) Kokku 1085 hoogu. <ul style="list-style-type: none"> - Seedetrakt: 747 - Perifeersed: 235 - Kõri: 48 - Näo: 51 															
4.2.2B Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Hoo ravi ühekordse intravenoosse annusega 20 RÜ/kg Berinert®															
4.2.3B Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	NA															
4.2.4B Uuringu pikkus	24t															
4.2.5B Esmane tulemusnäitaja	Berinert®-ravi efektiivsuse ja ohutuse uurimine patsientidel, kellel esines HAE hoogusid mis tahes kehapiirkonnas															
4.2.6B Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Sümptomite leevenemise keskmine algus (hoo kohta): kõige kiiremini kõrihoogude korral (15 minutit), millele järgnesid kõhupiirkonna rünnakud (19 minutit) ja näohood (24 minutit)</p> <p>Esimest korda demonstreeriti ka perifeersete rünnakute kiiret leevendust (30 minutit).</p>  <table border="1" data-bbox="662 1518 1428 1848"> <thead> <tr> <th>Body Region</th> <th>Per-attack Analysis (N = 1085)</th> <th>Per-patient Analysis (N = 57)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abdominal</td> <td>0.32</td> <td>0.39</td> </tr> <tr> <td>Peripheral</td> <td>0.5</td> <td>0.43</td> </tr> <tr> <td>Facial</td> <td>0.4</td> <td>0.48</td> </tr> <tr> <td>Laryngeal</td> <td>0.25</td> <td>0.44</td> </tr> </tbody> </table> <p>Joonis 4. Mediaanaeg sümptomite leevendumiseni hoopiirkonna järgi Mediaanaeg sümptomite leevenemiseni alguseni oli 22 minutit.</p>	Body Region	Per-attack Analysis (N = 1085)	Per-patient Analysis (N = 57)	Abdominal	0.32	0.39	Peripheral	0.5	0.43	Facial	0.4	0.48	Laryngeal	0.25	0.44
Body Region	Per-attack Analysis (N = 1085)	Per-patient Analysis (N = 57)														
Abdominal	0.32	0.39														
Peripheral	0.5	0.43														
Facial	0.4	0.48														
Laryngeal	0.25	0.44														



Median: 22 minutes
(per-attack analysis)

Joonis 5. Mediaanaeg hoo leevendumise alguseni



Joonis 6. Mediaanaeg sümptomite täielikuks leevendumiseks

Hoogude taasteke ja uue annuse vajadus.

Nimetatud lõik sisaldab andmeid, mis on olulised võrdlemaks ühe hoo ravi kulu.

Ainult 12 hoo korral 1085 hoost (1,1%) vajati uut annust.

Ainult 1 juhul esines hoogude taasteke (defineeritud kui uus atakk, mis algab enne eelmise hoo sümptomite täielikku taandumist).

Tabel 2 Impact 2 peamised näitajad

Statistic	All attacks (n = 1085)*	Abdominal (n = 747)	Peripheral (n = 235)	Facial (n = 51)	Laryngeal (n = 48)
Time to onset of symptom relief (h)					
Median (range)	0.37 (0.05–497.0)†	0.32 (0.05–497.0)†	0.50 (0.07–31.37)	0.40 (0.08–15.33)	0.25 (0.10–1.25)
Number (%) of attacks with time to onset of symptom relief of					
<1 h	1011 (93.2)	716 (95.9)	204 (86.8)	42 (82.4)	45 (93.8)
<4 h	1076 (99.2)	746 (99.9)	228 (97.0)	50 (98.0)	48 (100)
Time to complete resolution of HAE symptoms (h)					
Median (range)	14.28 (0.17–497.0)†	10.45 (0.18–497.0)†	23.48 (0.17–497.0)†	28.33 (0.87–107.9)	8.38 (0.63–61.83)
Number (%) of attacks with additional doses of 20 U/kg bw C1-INH or rebound attacks					
Additional doses	12 (1.1)	12 (1.6)	0	0	0
Rebound attacks‡	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0

99% kõigist rünnakutest oli üks annus piisav raviks tõhususe tagamiseks.

4.2.7B Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Berinert® ohutus HAE-ga patsientidel

4.2.8B Teiste tulemusnäitajate tulemused

Tabel 3. Kõrvaltoimed, mida esines ≥ 2 patsiendil või ≥ 5 hoo korral

Preferred Term	Number (%) of Patients (N = 57)	Number (%) of Attacks (N = 1085)
Headache	5 (8.8)	8 (0.7)
Nasopharyngitis	3 (5.3)	3 (0.3)
Abdominal Pain	2 (3.5)	8 (0.7)
Upper Respiratory Tract Infection	2 (3.5)	5 (0.5)
Abdominal Discomfort	2 (3.5)	2 (0.2)
Hereditary Angioedema ^a	2 (3.5)	2 (0.2)
Influenza-like Illness	2 (3.5)	2 (0.2)
Rash	2 (3.5)	2 (0.2)
Vulvovaginal Mycotic Infection	2 (3.5)	2 (0.2)
Nausea	1 (1.8)	7 (0.6)

^a Only to be reported as adverse event in case of worsening symptoms during a treated attack. One new attack (started after resolution of the previous attack) was nevertheless reported as adverse event (attack treated outside of study center; not with C1-INH).

Berinert raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. 8 uuritava esines vähemalt 1 tõenäoliselt raviga seotud kõrvaltoime. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid peavalu (5 isikut) ning nasofarüingiit (3 isikut). Üks uuritav katkestas uuringu infusiooniga seotud reaktsiooni tõttu.

Inhibeerivad anti-C1-INH antikehasid uuringu jooksul ei esinenud. Viirusohutus: serokonversioone ei esinenud.

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

4.2C Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema[9]
4.2.1C Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Registripõhine uuring. Registris olid andmed 47 katsealuse kohta (80,9% naissoost isikuid; keskmine vanus 44,8 aastat)
4.2.2C Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Uuring kajastas 4082 pikaajaliseks profülaktikaks liigitatud infusiooni

4.2.3C Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	NA
4.2.4C Uuringu pikkus	Kokku 430,2 kuud pikaajalise profülaktilise annuse manustamist.
4.2.5C Esmane tulemusnäitaja	Tegemist oli registripühise retrospektiivse analüüsiga. Antud taotluse võtmes kajastame pikaajalise profülaktilise ravi annustamist.
4.2.6C Esmase tulemusnäitaja tulemus	Kokku liigitati pikaajaliseks profülaktikaks (LTP) 4082 pnfC1-INH infusiooni 47 isikul. Kõigi uuritavate pnfC1-INH LTP manustamise kogukestus oli 430,2 kuud, LTP keskmine kestus uuritava kohta oli 9,2 kuud. LTP infusiooniks antud pnfC1-INH keskmine annus oli 13,77 RÜ/kg (vahemikus 4,0–32,6 IU/kg) ja keskmine absoluutne annus infusiooni kohta oli 1000 RÜ (vahemikus 500–3000 IU). 42 katsealusele manustati LTP jaoks pnfC1-INH-d vähemalt üks kord väljaspool tervishoiuasutust (95,3% [2807/2944]).
4.2.7C Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	NA
4.2.8C Teiste tulemusnäitajate tulemused	NA

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Vt punkt 4.2.8B	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Vt punkt 4.2.8B
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Vt punkt 4.2.8B

Masked kõrvaltoimed	NA
Võimalikud tüsistused	NA
<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 apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
Raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud.	

<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>
NA

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega			
<p>5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu</p> <p><i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i></p>			
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused	
1. Cinryze	237R, 238R		
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovitus aluseks oleva
		Soovitused taotletava teenuse osas	

		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	tõenduspõhisuse tase
1. WAO/EAACI GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF HAE –2021 update[10]	2022	Hooravi: RECOMMENDATION 4 We recommend that all attacks are considered for on-demand treatment. 98% agreement, evidence level D RECOMMENDATION 5 We recommend that any attack affecting or potentially affecting the upper airway is treated. 100% agreement, evidence level C RECOMMENDATION 6 We recommend that attacks are treated as early as possible. 100% agreement, evidence level B RECOMMENDATION 7 We recommend that attacks are treated with either intravenous C1 inhibitor, ecallantide or icatibant 96% agreement, evidence level A RECOMMENDATION 9 We recommend that all patients have sufficient medication for on-demand treatment of at least two attacks and carry on-demand medication at all times 100% agreement, evidence level D	
		Profülaktika RECOMMENDATION 10 We recommend considering short-term prophylaxis before medical, surgical or dental procedures as well as exposure to other angioedema attack-inducing events 94% agreement, evidence level C RECOMMENDATION 11 We recommend the use of intravenous plasma-derived C1 inhibitor as first-line short-term prophylaxis 91% agreement, evidence level C RECOMMENDATION 12 We suggest considering prophylaxis prior to exposure to patient-specific angioedema-inducing situations 90% agreement, evidence level D	

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Tervishoiuasutustel oli kuni 2021. aastani võimalik kasutada Berinert IV-d HAE ravis.

Tervisekassa tervishoiuteenuste hinnakirjas on teenused kirjeldatud kui:

- Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord (Berinert IV omab näidustust)
- Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut

Ägeda hooravi kirjeldus jätab võimaluse vajadusel süstida ravimit korduvalt, samas ühe süste hind on fikseeritud. Profülaktilise ravi kirjeldus ei piira mitu korda 500Ü võib kasutada.

Arusaamatus tekkis kui Tervisekassa hakkas võrdlema ravimite Cinryze ja Berinert SPC põhise manustamise kirjeldusi ning tekkis mure, et Berinerti kasutamine toob kaasa põhjendamatu lisakulu.

Nimelt on tootjad kasutanud annustamise kirjeldamisel erinevat loogikat, vastavalt ravimitega läbiviidud uuringute tulemustele.

Kulu võrdlus teenus 275R kasutamise korral.

Cinryze annustamine

Cinryze uuringud fokuseerisid fikseeritud annusele 1000Ü, mis vastab ca 13U / kg (75 kg kehakaaluga inimesel) ning vastavalt on SPC ka kirjeldatud:

„1000 RÜ Cinryze't angioödeemi hoo alguse esimese nähu märkamisel.“

Samas näitasid Cinryze uuringud[11], [12], et arvestatav osa patsientidest ei saavutanud vajalikku leevendust (ei 1 ega ka 4 tunni jooksul) ning vajasisid uut annustamist. Sellest on lisatud ravimi SPCsse ka vastav märged:

„Kui patsient ei ole piisavalt ravile allunud, võib 60 minuti pärast manustada teise annuse 1000 RÜ.“

Samas ei too SPCst välja kui paljud patsiendid lisaannust vajasisid ning seetõttu toome siinkohal välja SPCs viidatud 2 uuringu detailsema info täiendava annuse vajaduse kohta:

Zuraw et al, 2010 uuringu väljavõte:[12]

Kui uuritav ei teatanud, et sümptomid puudusid või olid leevendunud 60 minutit pärast uuringu esmast süstimist (C1 inhibiitor või platseebo), siis manustati teine süst sama uuringuravimit.

C1 inhibiitori rühmas manustati teine annus uuringuravimit 23 uuritavale (35-st 65,7%).

Riedl, 2011 uuringu väljavõte[11]:

Patsiendid said INH-nf, 1000Ü (Cinryze) intravenoosse (IV) süstina, mida võis korrata 60 minuti pärast, kui patsient ei saa leevendust.

Hoogude osakaal mille puhul sümptomid olid kindlalt leevendunud 68% 1 tunni jooksul pärast ravi algust ja 87% 4 tunni jooksul peale ravi algust.

Enamik hooge (69,1%) raviti edukalt 1 annusega C1 INH-nf ga ning 30,9% sai teise annuse 60 minutit pärast esimest.

Berinerti IV annustamine:

Berinert IV SPC: *„20 RÜ kehakaalu 1 kg kohta (20 RÜ/kg kehakaalu kohta).“* Berinerti SPC annustamise juures ei tooda välja korduv annuse vajadust.

Selle peamiseks põhjuseks on see, et Berinert IV annus 20Ü/kg tagas 99%-lise efektiivsuse ühe annuse puhul.[8]

Tabel 4. Impact 2 peamised näitajad

Statistic	All attacks (n = 1085)*	Abdominal (n = 747)	Peripheral (n = 235)	Facial (n = 51)	Laryngeal (n = 48)
Time to onset of symptom relief (h)					
Median (range)	0.37 (0.05–497.0)†	0.32 (0.05–497.0)†	0.50 (0.07–31.37)	0.40 (0.08–15.33)	0.25 (0.10–1.25)
Number (%) of attacks with time to onset of symptom relief of					
<1 h	1011 (93.2)	716 (95.9)	204 (86.8)	42 (82.4)	45 (93.8)
<4 h	1076 (99.2)	746 (99.9)	228 (97.0)	50 (98.0)	48 (100)
Time to complete resolution of HAE symptoms (h)					
Median (range)	14.28 (0.17–497.0)†	10.45 (0.18–497.0)†	23.48 (0.17–497.0)†	28.33 (0.87–107.9)	8.38 (0.63–61.83)
Number (%) of attacks with additional doses of 20 U/kg bw C1-INH or rebound attacks					
Additional doses	12 (1.1)	12 (1.6)	0	0	0
Rebound attacks‡	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0

Seega ravimiga Cinryze vajab oluliselt suurem osa patsientidest teistkordset annustamist (vastavalt kas 30,9 kuni 65,7 %) võrreldes 1,1% ga Berinert IV.[8], [11], [12]

Haiguse leevendumise efektiivsuses on ka teisi erisusi ravimite Berinert IV ja Ciryze vahel.

Erinev on mediaanaeg leevendumise alguseni:[8], [11], [12]

Berinert: 0,46 tundi

Cinryze: 2 tundi

Erinev on patsientide osakaal, kellel esineb oluline leevendumine vähem kui 1 tunni jooksul: [8], [11], [12]

Berinert: 89,5%

Cinryze 67,7%

Erinev on patsientide osakaal, kellel esineb oluline leevendumine vähem kui 4 tunni jooksul: [8], [11], [12]

Berinert: 96,5%

Cinryze 86,9%

Kokkuvõtteks

Teenus 275R, kus teenus on fikseeritud ühe manustamise kulu maksumusega on Berinert IV olulised eelised ravimi Cinryze ees, kuna oluliselt väheneb teise annuse vajadus.

Kulu võrdlus teenus 285R kasutamise korral.

Teenus 285R korral, kus teenus on määratletud kui 500Ü maksumus.

Cinryze puhul toob SPC selgelt välja, et „*Soovitav algannus angioödeemi hoogude rutiinseks ennetamiseks on 1000 RÜ Cinryze't iga 3 või 4 päeva järel; olenevalt individuaalsest ravivastusest võib osutada vajalikuks seda annustamisintervalli kohandada.*“

Berinert IV puudub profülaktilise ravi näidustus, seetõttu puudub ka info profülaktilise annustamise kohta SPCst.

Craig et al uuringu põhjal on Berinert IV keskmine profülaktiline annus oli 1000Ü (13,77 RÜ/kg), (vt ka punkt 4.2C).[9]

Seega on põhjendatud eeldada, et Berinert IV kasutamine profülaktilises ravis ei too kaasa

täiendavaid kulusid.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravi tuleb alustada C1-esteraasi inhibiitori puudulikkuse ravis kogenud arsti järelvalve all.

Lahus tuleb manustada aeglaselt intravenoosse süstena. Berinert IV 500 RÜ võib manustada ka infusioonina (4 ml/min).

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

HAE ravimise kogemusega keskused

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

Ambulatoorselt

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

NA

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

NA

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

NA

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Teenus on kasutusel olnud juba mitmeid aastaid.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	
8.6 Ravi tulemused Eestis	

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	20	4,39	202
2. aasta	20	4,39	202
3. aasta	20	4,39	202
4. aasta	20	4,39	202
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>			

Teenusele 275R uusi patsiente ei prognoosi, patsientide arv jääb samaks hetkel ravitud patsientide arvuga.

Eeldatavalt väheneb manustamiste kord 1 patsiendi kohta.

Teenusel 285R on hetkel 1 patsient. Patsientide arvu vähenemist võib selgitada lanadelumabi lisandumine ravivalikutesse. Võib eeldada, et profülaktiline ravi lanadelumabiga on oluliselt vähem koormav patsiendi jaoks nii manustamise skeemi (SC vs IV) kui ka isemanustamise seisukohast.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes

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

<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	Õe vastuvõtt
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	Õe vastuvõtt
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua</i></p>	Asendab

<i>välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	
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>	NA
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, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>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>	NA
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>	NA
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>	NA
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	NA

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

CSL Behring on valmis Tervisekassaga Berinerti IV hinna osas läbi rääkima, mis tagaks Tervisekassale kulude mitte suurenemist.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Allolevas tabelis on teostatud keskmise patsiendi kulu arvestus IMPACT 2 (Berinert IV) ning Zuraw et al, 2010 (Cinryze) [12] uuringute põhjal.

Uuringutest nähtub, et Cinryze ravi korral vajab 65,7% patsientidest 60 minuti jooksul peale esimest annust teistkordset annustamist. Berinert IV korral vajab teise annuse manustamist 1,1% patsientidest. [8], [12]

Vastavalt nimetatud algandmetele on arvestatud nii Cinryze kui ka Berinerti annustamise mediaan annus 1 hooravi kohta. Cinryze puhul 1657 RÜ ning Berinert IV puhul 1517RÜ.

Tabel 5. Berinert vs Cinryze annustamise ja kulude võrdlustabel Zuraw et al põhjal

	% patsientidest, kes vajavad ühte annust	% patsientidest, kes vajavad kahte annust	Kaalutud annus patsiendi kohta
Cinryze 500 RÜ	1000	2000	1657
Annustamise määr	34%	65,7%	
Berinert IV 500 RÜ	1500	3000	1517
Annustamise määr	98,9%	1,1%	

Kui võrrelda Berinerti manustamist Cinryze Riedl uuringu andmete põhjal, kus teist annust vajab 30,9% patsientidest on annuse vajaduse vastavalt 1309 Cinryze puhul ning 1517RÜ Berinert IV puhul.

Tabel 6. Berinert vs Cinryze annustamise ja kulude võrdlustabel Reidl et al põhjal

	% patsientidest, kes vajavad ühte annust	% patsientidest, kes vajavad kahte annust	Kaalutud annus patsiendi kohta
Cinryze 500 RÜ	1000	2000	1309
Annustamise määr	69%	30,9%	
Berinert IV 500 RÜ	1500	3000	1517
Annustamise määr	98,9%	1,1%	

Kokkuvõtvalt võib järeldada, et mõlema ravimi annused ühe manustamise kohta on sarnased.

Cinryze puhul on kordusmanustamiste vajadus sagedasem.

Samuti on raviefektiivsuse ning eelkõige patsientide seisukohast oluline Berinert IV puhul näidatud kiirem toime algus ning kiirem sümptomite täielik leevendumine.

Loodame, et selgitused on piisavad Berinert IV põhise piirangu eemaldamiseks tervishoiuteenuste nimekirjast.

Vajadusel on CSL Behring on avatud täiendavateks selgitusteks.

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 <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. 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 määär (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
NA		

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamise 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.

NA

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><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></p>	NA
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><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></p>	NA
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	NA
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	NA
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
NA	

13. Kasutatud kirjandus
<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> <p><i>Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberikandjal koopiad.</i></p>

- [1] B. L. Zuraw, "Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 141, no. 3, pp. 884–885, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015.
- [2] K. Bork, K. Wulff, G. Witzke, J. Hardt, and P. Meinke, "Inheritance Pattern of Hereditary Angioedema Indicates Mutation-Dependent Selective Effects During Early Embryonic Development," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, vol. 10, no. 4, pp. 1029–1037, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.022.
- [3] K. Bork, T. Machnig, K. Wulff, G. Witzke, S. Prusty, and J. Hardt, "Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 15, p. 289, Oct. 2020, doi: 10.1186/s13023-020-01570-x.
- [4] Tervisekassa, "Kõik teenused." Accessed: Nov. 06, 2023. [Online]. Available: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>
- [5] A. Agostoni *et al.*, "Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond," *J Allergy Clin Immunol*, vol. 114, no. 3, pp. S51–S131, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047.
- [6] K. Bork, G. Meng, P. Staubach, and J. Hardt, "Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course," *The American Journal of Medicine*, vol. 119, no. 3, pp. 267–274, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064.
- [7] T. J. Craig *et al.*, "Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 124, no. 4, pp. 801–808, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.017.
- [8] T. J. Craig *et al.*, "C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks – final results of the I.M.P.A.C.T.2 study," *Allergy*, vol. 66, no. 12, pp. 1604–1611, 2011, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x.
- [9] T. Craig *et al.*, "Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema," *Allergy Rhinol (Providence)*, vol. 8, no. 1, pp. e13–e19, Mar. 2017, doi: 10.2500/ar.2017.8.0192.
- [10] M. Maurer *et al.*, "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update," *Allergy*, vol. 77, no. 7, pp. 1961–1990, Jul. 2022, doi: 10.1111/all.15214.
- [11] M. A. Riedl, D. S. Hurewitz, R. Levy, P. J. Busse, D. Fitts, and I. Kalfus, "Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial," *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 108, no. 1, pp. 49–53, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.anai.2011.10.017.
- [12] B. L. Zuraw *et al.*, "Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 6, pp. 513–522, Aug. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0805538.

Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Kai Siinmaa</i> <i>Allkirjastatud elektrooniliselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>NA</i>