

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa tn 8 Tartu, Tartu Tartumaa 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	Ain.Kaare@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Ain Kaare
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>	338R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiirilise ravi ehhinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini, vorikonasooli või <u>isavukonasooliga</u> , ühe päeva raviannus
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 type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" 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) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶	

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

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotleme ravimi **isavukonasool i/v formulatsiooni** lisamist koodiga 338R tähistatud ravimiteenusesse.

Seenevastaste ravimite valik on piiratud.

Vajadus on uute tõhusate ja paremini talutavate ravivõimaluste kasutuselevõtuks invasiivse aspergilloosi ja mukormükoosi raviks Eestis. Seenevastaste ravimite kasutamist piiravad mitmed tõsised kõrvaltoimed, mis võivad endaga kaasa tuua ravi katkestamise vajaduse. Tihti on seenevastase preparaadi kasutamist piiravaks faktoriks asjaolu, et raskes seisundis patsiendid juba tarvitavad erinevaid ravimeid, mis omavad ebasoovitavaid koostoimeid soovitud seenevastase preparaadiga. Raskes seisundis patsientidel võib olla väljakujunenud neerupuudulikkus, mis omakorda kitsendab ravivalikut.

Seetõttu on oluline erinevate ravivõimaluste olemasolu konkreetse patsiendi seisundist ning kaasuvast ravist lähtuvalt. Uute preparaatide lisandumine on oluline ka järjest kasvava resistentsuse problemaatika taustal.

Isavukonasool on näidustatud täiskasvanutel invasiivse aspergilloosi raviks ja mukormükoosi raviks patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi (Ref: 1. spc), Ravim on registreeritud Euroopa Liidus aastal 2015, kuid pole siiani olnud Eestis kättesaadav.

Isavukonasool on aktiivne metaboliit, mis moodustub pärast eelravimi, isavukonasoonsulfaadi suukaudset või intravenooset manustamist. Isavukonasool on laia spektriga triasool ühend, mille poolestusaeg on 5 päeva.

Erinevalt teistest triasoolidest ei sisalda Isavukonasooli intravenoosne formulatsioon tsüklodekstriini.

Isavukonasooli puhul on vajalik küllastusannust.

Toksilisuse profiil sarnaneb teiste triasoolide omaga, seedetrakti häirete esinemissagedus on sarnane, aga kogunenud vähesel hulgal kogemuste põhjal esineb vähem valgustundlikkusnähte, nahakahjustusi, hepatobiliaarseid ning nägemishäireid kui vorikonasooli kasutades. Eeldatavasti esineb olulisi koostoimeid CYP-ga metaboliseeruvate ravimitega, eriti koos CYP3A4 ensüümi substraatide ja indutseerijatega, kuigi prekliiniliste uuringute põhjal tundub, et need ravimite koostoimed on vähem tõsised kui vorikonasooliga. Metotreksaadi samaaegne manustamine koos isavukonasooliga suurendab riski potentsiaalselt toksilise metaboliidi, 7-OH metotreksaadi võimalikus toimeks.

Takroliimuse ja siroliimuse plasmataase suureneb tõenäoliselt Isavukonasooliga koosmanustamisel, samas kui interaktsioonid tsüklosporiini ja glükokortikoididega on tagasihoidlikud.

Huvitav on asjaolu, et erinevalt teistest triasoolidest, võib isavukonasool lühendada QT-intervalli; selle kliiniline tähtsus on ebaselge. Mingit mõju ei avalda CYP2C19 polümorfism, mis vorikonasooli puhul on põhjuseks olulisele varieeruvusele vorikonasooli plasmatasemetes erinevatel patsientidel. (Ref: 17)

Annustamine: Soovitav küllastusannus on üks viaal pärast lahustamist ja lahjendamist (vastab 200 mg isavukonasoolile) iga 8 tunni järel esimesed 48 tundi (kokku 6 manustamiskorda). Säilitusannus on üks viaal pärast lahustamist ja lahjendamist (vastab 200mg isavukonasoolile) üks kord ööpäevas, alustades 12 kuni 24 tundi pärast viimast küllastusannust. Ravi kestus sõltub kliinilisest ravivastusest.

Üle 6 kuu kestva pikaajalise ravi korral tuleb kaaluda võimaliku kasu ja riskide suhet.

Isavukonasool on saadaval ka kõvakapslitena, mis sisaldavad 100 mg isavukonasooli (vastab 186 mg

Isavukonasoonsulfaadile.

Isavukonasool demonstreeris uuringus (SECURE) vorikonasooliga võrreldavat efektiivsust (*non-inferiority*), üldsuresus päeval 42 oli 19% isavukonasooli ja 20% vorikonasooli rühmas, samuti demonstreeriti sobivat profiili mukormükoosi raviks (VITAL) (Ref:3; 4).

Isavukonasool on lisatud ECIL-6 ja IDSA 2016 ravijuhistesse täiendava ravivõimalusena Invasiivse aspergilloosi raviks. ECIL-6 juhised soovitavad Isavukonasooli esmavaliku raviks IA-le leukeemia ja tüvirakkude transplantatsiooni patsientidel.

Isavukonasooli näol on tegemist elupäästva raviga, mille kättesaadavaks tegemine teenuse 338R all looks uue võimaluse mukormükoosi raviks ning täiendava võimaluse invasiivse aspergilloosi raviks patsientidele, kellele ei sobi ravi praegu raviteenus sisalduvate ravimitega (liposomaalne amfoteritsiin, vorikonasool).

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovatakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> NB! <i>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.</i></p>	<p>Invasiivse aspergilloosi ravi (RHK 10 diagnoosi kood B44)</p> <p>Mukormükoosi ravi patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi (RHK10 diagnoosi kood B46 sügomükoos)</p> <p><i>Ravimit rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondliku haigla või keskhaigla hematoloogia, onkoloogia, nakkushaiguste, pulmonoloogia, nefroloogia, üldkirurgia ja intensiivravi osakonnas.</i></p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>B44 Aspergilloos B46 Sügomükoos</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Invasiivne aspergilloos on eluohtlik infektsioon, mida esineb peamiselt immuunpuudulikkusega patsientidel. Kõrgeima riskiga on patsiendid, kellel pikaajaline neutropeenia on seotud antineoplastilise kemoterapia ja / või hematopoeetilise tüvirakkude siirdamisega (HSCT), patsiendid, kes saavad immunosuppressantravi elundisiirdamise või kaugelearenenud HIV-infektsiooni tõttu ning patsiendid, kellele manustatakse kõrges annuses kortikosteroide.</p> <p>Seente spooride ülekande inimesele toimub sissehingamisel ja <i>Aspergillus</i> mõjutab peamiselt kopse, põhjustades 4 peamist sündroomi: allergiline bronhopulmonaalne aspergilloos (ABPA), krooniline nekrotiseeriv <i>Aspergillus</i> pneumonia (mida nimetatakse ka krooniliseks nekrotiseerivaks pulmonaarseks aspergilloosiks [CNPA]), aspergilloom ja invasiivne aspergilloos.</p> <p>Enamiku inimesel esinevatest haiguste põhjustajaks on <i>Aspergillus fumigatus</i> ja <i>Aspergillus niger</i> ning harvemini <i>Aspergillus flavus</i> ja <i>Aspergillus clavatus</i>.</p> <p><i>Aspergillus</i> võib hematogeenselt levida kopsudest kaugemale ja selle tulemusena võib nakatuda kesknärvisüsteem, kardiovaskulaarsüsteem ja muud koed.</p> <p><u>Esinemissagedus:</u> Mitmed vaatlusuuringud on näidanud, et invasiivse aspergilloosi 12-kuuline kumulatiivne esinemissagedus allogeense HSCT retsipientidel on vahemikus 1,6 kuni 3,0%.</p> <p>Üha enam nähakse invasiivset aspergilloosi mitteneutropeenilistel intensiivravi saavatel patsientidel, kus esinemissagedus on 7%. Eriti pakuvad huvi kriitiliselt haiged patsiendid, kellel puuduvad traditsioonilised invasiivse aspergilloosi riskitegurid. Retrospektiivne kohordi uuring tuvastas selles populatsiooni levimuse 0,017%.</p> <p>Intensiivravi osakonnaga seonduva invasiivse aspergilloosi riskiteguriteks, (mis ei ole seotud siirdamisega), on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK), tsirroos ja kortikosteroidide pikaajaline kasutamine intensiivravile eelnenud perioodil. (Ref:14)</p> <p><u>Ravi:</u> Invasiivset aspergilloosi ravitakse süsteemsete seentevastaste ainetega nagu polüeenid (Amfoteritsiin B), hallitusseentele aktiivsed triasoolid (vorikonasool, isavukonasool, itrakonasool, posakonasool) ja ehhinokandiinid (kaspofungiin, mikafungiin ja anidulafungiin).</p> <p>Vorikonasooli ja posakonasooli puhul soovib ravijuhis (ECIL-6) seerumi taseme monitoorimist. (Ref: 11)</p> <p>Invasiivse aspergilloosi teatud juhtudel võib olla vajalik nakatunud kolde kirurgiline resektsioon. Vaatamata käesoleval hetkel olemasolevatele seentevastastele ravimitele invasiivse aspergilloosi raviks on invasiivne seeninfektsioon ikkagi seotud kõrge suremuse määraga (30-40% ravitud ja 95% ravi mittesaanud patsientidel).</p> <p>Mukormükoos (RHK10 Sügomükoos) on äärmiselt haruldane ja viitab mitmetele haigustele, mis on põhjustatud nakkusest <i>Mucoralesse</i> klassi kuuluvate seentega. <i>Rhizopus</i> liigid on kõige levinumad põhjuslikud organismid. <i>Mucoraceae</i> on üldlevinud seened, mida leitakse tavaliselt pinnases ja lagunevates ainetes. <i>Rhizopus</i> võib leida hallitanud leivast.</p> <p>Enamik inimesi puutub nende organismidega kokku igapäevaselt või iganädalaselt. Peamine infektsiooni tee on koniidide sissehingamine; muud võimalikud teed on näiteks sissevõtmine ja traumaatiline inokuleerimine. Nad põhjustavad harva haigusi organismi vähesel virulentsusel tõttu; selle asemel mõjutavad nad peamiselt immuunpuudulikkusega patsiente.</p> <p><u>Esinemissagedus:</u> Mukormükoos mõjutab Euroopa Liidus umbes 0,06 inimest 10 000-st, mis kogusummas on umbes</p>	

3000 inimest * ja see mahtub harvikaigusele seatud piiridesse, mis on 5 inimest 10 000-st.

* *Kommentaari: Harvikaiguse määratlemise eesmärgil hinnatakse haigusseisundit põdevate patsientide arvu Euroopa Liidu (EL 28), Norra, Islandi ja Liechtensteini andmete põhjal. See teeb kokku 511 100 000 elanikku (Eurostat 2014). (Ref: 5)*

Kõrge riskiga on patsiendid, kellel on kontrollimata suhkurtõbi, eriti kui esineb ketoatsidoos.

Risk on vähidiagnoosiga patsientidel, eriti neil, kes on neutropeenilised ja saavad laia spektriga antibiootikume, samuti inimesed, kes saavad immunosupressiivset ravi, sealhulgas suukaudseid või veenisisesid steroidpreparaate ja TNF-alfa blokaatoreid.

Lisaks on suurenenud riskiga hematoloogiliste kasvajatega patsiendid, kellel on oportunistlik herpes- infektsioon (nt tsütomegaloviirus) ja transplantaadi äratõukereaktsiooniga patsiendid.

Enamik mukormükooosi infektsioone on eluohtlikud. Samuti on juhtumeid, kus ninakõrvalurgetest lähtuv tõsine infektsioon võib edasi levida. Rinotserebraalne vorm põhjustab ellujäänud patsientidel märkimisväärseid katsumusi, sest ravi käigus on tavaliselt vajalik laialdane ja tihti moonutav näo kirurgia.

Mukormükooosist tervenemiseks on vajalik kiire diagnoosimine ja agressiivne koordineeritud medikamentoosne ja kirurgiline ravi.

Ikkagi on mukormükooosi suremus 50-85%. Rinotserebraalse haigusega seonduv suremus on 50-70%. Kopsu ja seedetrakti kaasatuse puhul on suremus veelgi suurem, sest neid vorme diagnoositakse tüüpiliselt hilja haiguse kulus. Dissemineeritud haiguse puhul läheneb suremuse määr 100% -le. Haiguse nahavormide puhul on suremus kõige madalam (15%). (Ref: 2)

Ravi: Mukormükooosi ravi nõuab kohest seenevastast medikamentoosset ravi, agressiivset kirurgilist sekkumist ja põhjuseks oleva(te) riskifaktori(te) korrigeerimist. (Ref: 8, 11, 18)

Kirurgiline sekkumine koos varase kõrges annuses süsteemse seenevastase raviga tagab rohkem kui 1,5 korda kõrgema ellujäämise võimaluse. *Mucorales spp* on oma olemuselt resistentsed kõigi enamkasutatavate seenevastaste ainete suhtes. Amfoteritsiin B sobib empiiriliseks raviks, samas kui posakonasool ja isavukonasool sobivad kõige paremini ravi de-eskaleerimiseks, ravirefraktaarsetel juhtudel või amfoteritsiin B-d mitte taluvatele patsientidele. (Ref: 18)

Liposomaalne amfoteritsiin B on ravijuhistes esmavaliku ravim (BII), annus vähemalt 5 mg/kg/day. Posakonasool (CIII) juhul kui liposomaalne amfoteritsiin B on absoluutselt vastunäidustatud. Amfoteritsiin B deoksükolaadi kasutamist ei soovitata, põhjuseks toksiline toime neerudele. (Ref: 8)

Vajadus on uute tõhusate ja paremini talutavate ravivõimaluste kasutuselevõtuks invasiivse aspergilloosi ja mukormükooosi raviks Eestis.

Seenevastaste ravimite valik on piiratud.

Seenevastaste ravimite kasutamist piiravad mitmed tõsised kõrvaltoimed, mis võivad endaga kaasa tuua ravi katkestamise vajaduse. Tihti on seenevastase preparaadi kasutamist piiravaks faktoriks asjaolu, et raskes seisundis patsiendid juba tarvitavad erinevaid ravimeid, mis omavad ebasoovitavaid koostoimeid soovitud seenevastase preparaadiga. Raskes seisundis patsientidel võib olla väljakujunenud neerupuudulikkus, mis omakorda kitsendab ravivalikut.

Seetõttu on oluline erinevate ravivõimaluste olemasolu konkreetse patsiendi seisundist ning kaasuvast ravist lähtuvalt. Uute preparaate lisandumine on oluline ka järjest kasvava resistentsuse problemaatika taustal.

Isavukonasool on näidustatud invasiivse aspergilloosi raviks ja mukormükooosi raviks patsientidele, kellele amfoteritsiin B ei sobi. Ravim on registreeritud Euroopa liidus aastal 2015, kuid pole siiani olnud Eestis kättesaadav.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- 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).

PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) ja Science direct-ist (<https://www.sciencedirect.com/>)

Märksõnad: Invasive mold infections, Aspergillosis, Mucormycosis, isavuconazole. Kuna mukormükooosi näol on tegemist harvikaigusega, mille ravi kohta randomiseeritud prospektiivseid võrdlusuuringuid pole tehtud, siis lisaks

otsitud ka ravijuhtumite kirjeldusi (case studies)	
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
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>	(Ref: 3) <i>Maertens JA. et al, The Lancet . 2016; 387:760–769.</i> SECURE uuring on 3. faasi randomiseeritud, topeltpimendatud, aktiivse kontrollrühmaga, globaalne mitmekeskuseline uuring, kus hinnati isavukonasooli tõhusust ja ohutust võrreldes vorikonasooliga. Kaasati 527 täiskasvanud patsienti invasiivse aspergilloosi või muu filamentse seeninfektsiooniga. Patsiendid, kellel kahtlustati invasiivset hallitusseene põhjustatud infektsiooni randomiseeriti 1:1, kasutades interaktiivset hääli-veebi reageerimissüsteemi, mis oli stratifitseeritud geograafilise piirkonna, allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise ning aktiivses faasis maliigse haiguse alusel uuringu alghetkel. Randomiseeriti 527 täiskasvanud patsienti (kummaski rühmas said ravimit 258 patsienti) saama uuringuravimeid järgmiselt: Isavukonasooli rühmas manustati patsientidele küllastusannus 372 mg isavukonasoonium sulfaati (eelravim, ekvivalentne 200 mg isavukonasooliga) intravenooselt (IV) iga 8 h järel esimese 48 h jooksul. 3ndast päevast alates manustati patsientidele i/v või suukaudselt 372mg isavukonasoonium sulfaati (ekvivalentne 200 mg isavukonasooliga). Võrdlusrühmas said patsiendid vorikonasooli küllastusannuse 6 mg/kg IV iga 12 h järel esimese 24h jooksul ja 4 mg/kg IV iga 2 h järel järgmise 24 h jooksul, millele järgnes 200 mg p/o iga 12 h järel.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Uuringus osalevad patsiendid said küllastusannuses isavukonasooli 200 mg i/v infusioonina kolm korda ööpäevas esimese 2 päeva jooksul. Alates 3.päevast said patsiendid isavukonasooli säilitusannuses 200 mg üks kord ööpäevas, kas i/v või p/o, kuni uuringu määratletud lõpptulemuseni või maksimaalselt kuni 84 päeva.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusrühmas said patsiendid vorikonasooli küllastusannuses 6 mg/kg i/v iga 12 h järel esimese 24 h jooksul, edasi 4 mg/kg i/v iga 12 h järel järgmise 24 h jooksul. Alates 3.päevast said patsiendid vorikonasooli säilitusannuses 4 mg/kg i/v või 200 mg p/o iga 12 h järel, kuni uuringu määratletud lõpptulemuseni või maksimaalselt kuni 84 päeva.
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring kestis 07.03. 2007 – 28.03. 2013 Uuringuravimeid said patsiendid maksimaalselt kuni 84 päeva.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringu esmane tulemusnäitaja: <i>mitte-halvemus (non-inferiority)</i> üldsuse osas päeval 42 patsientide seas, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit (ITT, ravikavatsuslik populatsioon).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Isavukonasool demonstreeris uuringus mitte-halvemust võrreldes vorikonasooliga esmase tulemusnäitaja osas , milleks oli üldsuse osas päeval 42 patsientidel, kellel oli tõestatud, tõenäoline või potentsiaalne invasiivne seenhaigus. Üldsuse osas päeval 42 oli ravikavatsuslikus populatsioonis 19% isavukonasooli rühmas (48 patsienti) ja 20% vorikonasooli rühmas (52 patsienti) [95% CI: -8.0, 5.9], kohandatud erinevus -1.0% (95% CI -7.8 kuni 5.7). Kuna 95% CI ülempiir (5,7%) ei ületanud 10%, näidati <i>mitte-halvemust</i> .
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Oluline teisene tulemusnäitaja oli üldine ravivastus mITT populatsioonis - Patsientide %, kellel saavutati edukas ravitulemus (DRC -Data Review Committee hinnangul).

	<p>Muud sekundaarsed tulemusnäitajad olid: üldsuremus uuringu ravimi esimesest annusest 84. päevani, üldine, kliiniline, mükoloogiline ja radioloogiline vastus (DRC hinnangul) päeval 42, päeval 84 ja ravi lõpus, samuti ohutus ja talutavus.</p>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><u>Üldine ravivastus</u> mITT populatsioonis oli sarnane isavukonasooli ja vorikonasooli rühmas, vastavalt (35% [50/143] patsienti vs 36% [47/129]) (tabel 2, Ref:3).</p> <p><u>Kliiniline, mükoloogiline ja radioloogiline ravivastus</u> ravi lõpus (DRC hinnang) olid mITT populatsioonis sarnased (tabel 2, Ref:3) 31 isavukonasooli rühma ja 29 vorikonasooli rühma patsiendil puhul hinnati, et nad ei ole saavutanud ravivastust, kuna neil ei olnud piltuuringuid (uuringu alghetke järgseid).</p> <p><u>Üldsuremus</u> uuringu ravimi esimesest annusest 84. päevani (Kaplan-Meier meetod) oli ravirühmade puhul sarnane nii ITT populatsioonis (ravi erinevus -1,1%, 95% CI -8,9 to 6,7; figure 2), kui mITT populatsioonis (-5,7%, 95% CI -16,9 to 5,5; appendix).</p> <p><u>Ohutus ja talutavus:</u> Peaagu kõigil patsientidel (247 [96%], kes said isavukonasooli ja 255 [98%] kes said vorikonasooli) esinesid ravist tingitud kõrvaltoimed (p=0,122); kõige sagedasemad olid seedetrakti häired (174 [68%] vs 180 [69%]) ning infektsioonid ja infestatsioonid (152 [59%] vs 158 [61%]). Organsüsteemides esinenud ravist tingitud kõrvaltoimetega patsientide osakaalud olid üldiselt sarnased.</p> <p>Siiski oli isavukonasooliga ravitud patsientidel madalam esinemissagedus maksa ja sapiteede häirete (23 [9%] vs 42 [16%], p = 0,016), silma kahjustuste (39 [15%] vs 69 [27%], p = 0,002) ja naha või nahaaluskoe kahjustuste osas (86 [33%] vs 110 [42%], p = 0,037). Patsientide raporteeritud kõrvaltoimetest oli uuringu arsti hinnangul raviga seonduvaid kõrvaltoimeid 109 (42%) patsiendil, kes said isavukonasooli ja 155 (60%) kes said vorikonasooli (p<0,001).</p>

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>(Ref: 4) <i>Marty FM et al., Lancet Infect Dis. 2016; 16:828-837</i> Ühe haruga avatud uuringusse (VITAL uuring), mis viidi läbi 34 keskuses üle maailma, kaasati täiskasvanud patsiendid (≥ 18a), kellele esines harvaesinevate seente põhjustatud invasiivne seenhaigus, sealhulgas mukormükooos. Hinnati isavukonasooli tõhusust ja ohutust invasiivse aspergilloosiga patsientidel, kellel oli kahjustunud neerufunktsioon ning harvaesinevate invasiivsete seen-infektsioonidega patsientide ravi (kahjustunud või kahjustamata neerufunktsiooniga). Uuringu jaoks oli eelnevalt määratletud mukormükooosi primaarse ravi kriteerium, mida defineeriti kui 4 või vähem päeva eelnevast süsteemsest seeneravist. Patsiendid sobisid uuringusse ka juhul, kui nad eelnevat ravi ei talunud või ei saavutatud sellega ravitulemust. Kaasati 149 patsienti (146 said vähemalt ühe annuse isavukonasooli). Neist 46, kellele diagnoositi mukormükooos, jätkasid uuringuravi isavukonasooliga 37 patsienti, kellel oli diagnoositud ainult mukormükooos. (Välja arvati 9 patsienti. Põhjused: 8-l esines lisaks kaasuv infektsioon teiste hallitusseentega ja ühel oli diagnoositud võimalik invasiivne seeninfektsioon).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Patsientidele manustati 200 mg isavukonasooli (kas intravenoosselt või suukaudse vees lahustuva eelravimi, isavukonasoonium-sulfaadina) kolm korda päevas, kuus annust, millele järgnes 200 mg päevas kuni a) invasiivse seenhaiguse taandumiseni, b) ravi ebaõnnestumiseni või c) 180 päeva või kauem.</p>

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Mukormükoosi juhtudele, kus primaarse ravina kasutati isavukonasooli (n=21), leiti <i>FungiScope</i> registrist, mis kaasab patsiente 17 riigist üle maailma, sobivad võrreldavad kontrolljuhtumid, kus primaarse ravina oli kasutatud amfoteritsiin B-põhist ravi ning analüüsiti üldsuremuse tulemusi päeval 42. Kontrolljuhtumite puhul oli kõige sagedamini kasutatud ravi liposomaalne amfoteritsiin B. 12-1 (36%) 33 kontrolljuhust jätkati amfoteritsiin B- järgselt ravi posakonasooliga. Amfoteritsiin B ravi kestuse mediaan oli 18 päeva (IQR 13-34); üldine ravi kestuse mediaan amfoteritsiin B ja sellele järgnenud posakonasooliga oli 34 päeva (IQR 14-111). <i>IQR - Inter Quartile Range</i> (kvartiilide vahe)
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring kestis 22.04.2008 kuni 21.06.2013 Uuringuravi said patsiendid kuni 180 päeva.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Sõltumatu andmete läbivaatuse komitee (<i>Data-Review Committee; DRC</i>) hinnang üldisele ravivastusele st. täielik või osaline ravivastus (ravi tulemuslikkus) või stabiilne haigus või haiguse progresseerumine (ravi ebaõnnestumine), vastavalt eelmääratletud kriteeriumitele.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Päeval 42: <ul style="list-style-type: none"> täielik või osaline ravivastus (ravi tulemuslikkus): osaline ravivastus 11% (4 patsienti) stabiilne haigus 43% (16 patsienti) haiguse progresseerumine (ravi ebaõnnestumine): 3% (1 patsient), 8% (3 patsienti) puudus hinnang, 35% (13 patsienti) surnud. Päeval 84: <ul style="list-style-type: none"> täielik või osaline ravivastus (ravi tulemuslikkus): Täielik ravivastus 5% (2 patsienti), osaline 14% (5 patsienti) stabiilne haigus 30% (11 patsienti) haiguse progresseerumine (ravi ebaõnnestumine): 3% (1 patsient), 8% (3 patsienti) puudus hinnang, 41% (15 patsienti) surnud
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> Üldsuremus päeval 42 ja 84. Üldine, kliiniline, radioloogiline, mükoloogiline ravivastus päeval 42, 84 ja EOT. Kõrvaltoimete esinemine.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ul style="list-style-type: none"> <u>Üldsuremus</u> päeval 42: isavukonasooli saanud patsientidest 33% (7 patsienti) 21st vs 39% (13 patsienti) amfoteritsiin B-ravi saanud kontrollrühmas. (kaalutud üldsuremus: 33% vs 41%; p=0,595) <u>Üldsuremus</u> päeval 84: isavukonasooli saanud patsientidest 43% (16 patsienti) 21st, mis ei erinenud statistiliselt oluliselt esmaselt amfoteritsiin B-ravi saanud patsientide rühmast p=0,650. (Ref: 4, joonis 2) <u>Kõrvaltoimeid</u> raporteeriti 35 patsiendil (95%) (üks või rohkem kõrvaltoimet), 28-l patsiendil (76%) raporteeriti tõsiseid kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini (≥10%) esines seedetrakti kaebusi, samas esines ALAT, ASAT ja teiste maksaensüümide tõusu (igäüht eraldi) alla 10% patsientidest.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Maksa keemiliste näitajate tõus (7,9%), Iiveldus (7,4%), oksendamine (5,5%), düspnoe (3,2%), kõhuvalu (2,7%),

	kõhulahtisus (2,7%), süstimiskoha reaktsioon (2,2%), peavalu (2,0%), hüpokaleemia (1,7%) ja lööve (1,7%).
Rasked kõrvaltoimed	Kõrvaltoimed, mis kõige sagedamini põhjustasid ravi katkestamise, olid segasusseisund (0,7%), äge neerupuudulikkus (0,7%), vere bilirubiinisalduse tõus (0,5%), krambid (0,5%), düspnoe (0,5%), epilepsia (0,5%), hingamispuudulikkus (0,5%) ja oksendamine (0,5%).
Võimalikud tüsistused	Isavukonasool on vastunäidustatud kaasasündinud lühenenud QT-intervalli sündroomiga patsientidel. Tervete katsealustega läbiviidud QT-intervalli uuringus lühendas isavukonasool QTc-intervalli kontsentratsioonist sõltuvalt.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

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.

Kõrvaltoimete ravi ei erine hetkel kasutatava teenuse omast.

Asoolirühma seenevastaste ravimite kasutamisel on esinenud raskeid nahareaktsioone, nt Stevensi-Johnsoni sündroomi. Kui patsiendil tekib raske nahareaktsioon, siis tuleb isavukonasooli kasutamine katkestada.

Isavukonasool on vastunäidustatud kaasasündinud lühenenud QT-intervalli sündroomiga patsientidel
Isavukonasooli väljakirjutamisel patsientidele, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli lühenemist, nt rufinamiidi, on soovitatav olla ettevaatlik.

Isavukonasooli ei ole võimalik kõrvaldada hemodialüüsiga. Isavukonasoolil puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleks rakendada toetavat ravi.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Eestis on pikaajaline teenuse osutamise kogemus. Isavukonasooli kasutamine nimetatud teenuses on Eestis takistatud kättesaadavuse puudumise tõttu. Ravim registreeriti FDA ja Euroopa Ravimiameti poolt 2015 aastal, peale mida on ravim olnud kättesaadaval USA-s ja Euroopa liidu suurtes riikides.

Kliinilised andmed isavukonasooli kasutamise kohta mukormükoosi ravis on piiratud. Saadaval on andmed ühest kontrollrühmata prospektiivsest kliinilisest uuringust mille käigus said 37 mukormükoosi patsienti isavukonasooli põhivahendina või muude seenevastaste ravimite (peamiselt amfoteritsiin B) sobimatuse tõttu.

Üksikute rühma Mucorales liikide osas on kliinilised efektiivsusandmed väga piiratud, sageli ühe või kahe patsiendiga. Tundlikkusandmed on saadaval ainult väikesel osal juhtudest. Andmed viitavad sellele, et in vitro inhibeerimiseks vajalikud isavukonasoolikontsentratsioonid on seltsis Mucorales perekonniti/liigiti väga erinevad ja üldjuhul kõrgemad kui Aspergilluse liikide inhibeerimiseks vajalikud kontsentratsioonid. Tuleb silmas pidada, et mukormükoosi puhul ei ole annusevahemiku leidmise uuringuid tehtud ning patsientidele anti sama isavukonasooli annus nagu invasiivse aspergilloosi ravis. (Ref: 1)

Publitseeritud patsiendijuhtumid Austraaliast kirjeldatakse juhtumit, kus isavukonasooli kasutati edukalt elupäästva ravimina mukormükoosi ravis, olukorras kus ravivõimalused olid piiratud neerufunktsiooni kahjustuse või muude seenevastaste ravimite toksilisuse tõttu, mis piirab annuse tõstmist. *Bianca Graves et al; Isavuconazole as salvage therapy for mucormycosis; Medical Mycology Case Reports 11(2016)36–39 (Ref: 15)*

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
Invasiivse aspergilloosi ravi: 1. tervishoiuteenused	338R vorikonasooli	Invasiivse aspergilloosi valikravim; i/v ja suukaudne ravi vajalik on ravimi seerumi taseme monitooring;
2. tervishoiuteenused	338R liposomaalne amfoteritsiin	Invasiivse aspergilloosi raviks, kui esmavaliku ravim pole piisavalt tõhus. Ei ole Eestis registreeritud, ravimit tuakse sisse eraldi taotluse alusel. Kasutamist piirab ka halb talutavus, infusiooniga seonduvad ägedad reaktsioonid ning nefrotoksilisus.
3. tervishoiuteenused	338R ehinokandiinid	Kui vorikonasool pole tõhus või ei saa seda kasutada.
Mukormükoosi ravi: 1. tervishoiuteenused	338R liposomaalne amfoteritsiin	Ei ole Eestis registreeritud, ravimit tuakse sisse eraldi taotluse alusel. Kasutamist piirab ka halb talutavus, infusiooniga seonduvad ägedad reaktsioonid ning nefrotoksilisus.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America (Ref:17)	2016	Isavukonasool 200 mg iga 8 h järel 6 annust, edasi 200 mg 1 kord päevas Alternatiivne valik esmaseks raviks Invasiivse aspergilloosi puhul.	<i>Alternative therapies include liposomal AmB (strong recommendation; moderate-quality evidence), isavuconazole (strong recommendation; moderate-quality evidence)</i> <i>We recommend primary treatment with voriconazole (strong recommendation; high-quality evidence).</i> <i>Alternative therapies include liposomal AmB (strong recommendation; moderate-quality evidence), isavuconazole (strong recommendation; moderate-quality evidence), or other lipid formulations of AmB (weak recommendation; low-quality evidence).</i>
		<u>Vorikonasool</u> on Invasiivse aspergilloosi esmase ravi valikravim (6 mg/kg IV iga 12 h järel 1 päev, edasi 4 mg/kg IV iga 12 h järel; saab kasutada suukaudset ravi 200–300 mg iga 12 h järel või kehakaalu järgi arvutades); <u>Liposomaalne AmB</u> (3–5 mg/kg/ päevas I/V), on alternatiivne valik esmaseks raviks Invasiivse aspergilloosi puhul.	
2. ECIL-6 (Ref:11)	2017	Invasiivne aspergilloos -	<i>Grade A I</i>

		Isavukonasool on esmavaliku ravim. <i>As effective as voriconazole and has better safety profile</i>	<i>similar to the grading for voriconazole has been given to isavuconazole</i>
		Vorikonasool: päeva annus 2x 6mg/kg esimesel ravipäeval, edasi 2x 4mg/kg	Grade A I, (initiation with oral therapy: C III) Vajalik on monitoorida ravimi taset seerumis.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, 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.

Isavukonasooniumsulfaat on triasoolide klassi kuuluv seenevastane ravim. Organismi jõudes muundatakse see aktiivseks vormiks, isavukonasooliks, mis arvatakse toimivat blokeerides ensüüme, mis on seotud seente rakumembraanide olulise komponendi, ergosterooli tootmisega. Ilma funktsionaalse rakumembraanita seen oodatavalt sureb või takistatakse selle levikut.

Invasiivne aspergilloos:

Seni on invasiivse aspergilloosi standardravim olnud vorikonasool, kuid selle kasutamist piiravad ravimitevahelised koostoimed ja ohutusprobleemid. Peale selle on mitmed mitte-*Aspergillus* hallitusseened, näiteks mukormükoos, sageli resistentsed vorikonasooli suhtes. SECURE uuring esitab tõendusmaterjali selle kohta, et isavukonasool on sobilik alternatiiv vorikonasoolile invasiivse aspergilloosi ja teistest hallitusseentest põhjustatud haiguste esmaseks raviks. (Ref: 3)

ECIL-6 ravijuhise soovitus: isavukonasool sama tõhus kui vorikonasool invasiivse aspergilloosi raviks ja sellel on parem ohutusprofiil. Seetõttu on isavukonasoolile antud vorikonasooli klassifikatsioonile sarnane A I-kategooria
 IDSA 2016 ravijuhis: Isavukonasool on alternatiivne valik esmaseks raviks Invasiivse aspergilloosi puhul vorikonasooli kõrval (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

Mukormükoos

Mukormükoosi ravis ei ole läbi viidud võrdlevaid uuringuid, peamiselt selle haiguse harulduse tõttu.

Alles hiljuti olid posakonasool ja amfoteritsiin B-formulatsioonid, ainsad seenevastased ühendid, millel oli usaldusväärne toime *Mucorales* liikidele. Posakonasool on näidanud mukormükoosi ravis kuni 60% ravivastust, kuid suukaudse lahuse ebahütlane biosaadavus piirab selle kasutamist (Ref: 15; 16).

Kaasaegses praktikas on amfoteritsiin B ja isavukonasool kaks seenevastast ravimit, millel on FDA ja Euroopa ravimiameti registreeritud näidustus mukormükoosi raviks. Esmavaliku ravi on amfoteritsiin B eelistatavalt liposomaalne vorm, et vähendada nefrotoksilisust. Teised võimalused on amfoteritsiin B deoksükolaat, isavukonasool ja posakonasool. (Ref: 9)

VITAL uuringus näidati, et isavukonasool oli sobiv mukormükoosi esmaseks raviks või elupäästvaks raviks (raviresistentsse või muude seenevastaste ravimite mitte talumise tõttu). Ravi lõpuks (EOT) saavutatud täielik ja osaline ravivastus oli 32% esmase ravi puhul ja 36% teistele seeneravimitele mitte alluva mukormükoosi raviks (Ref: 4, tabel 3). Need ravivastused tulemused on sarnased liposomaalse amfoteritsiin B tulemustega. (Ref: 6)

VITAL-uuringus kasutatud ranged ravivastuse kriteeriumid võivad alahinnata vastava kliinilise ravi edukust igapäevases kliinilises praktikas. Erinevalt isavukonasoolist on amfoteritsiini B formulatsioonid nefrotoksilised, mis seab piirid annuse valikule. Isavukonasool oli hästi talutav ja ravi katkestamine toksilise toime tõttu oli ebatavaline. Isavukonasooli paremat talutavust toetab ka fakt, et uurijad taotlesid ja said loa jätkata seitsmel patsiendil (19%) 37-st ravi üle 6 kuu. (Ref: 7) Seda toetavad isavukonasooli uuringu SECURE tulemused invasiivse aspergilloosi ravis, kus isavukonasool näitas paremat talutavust võrreldes vorikonasooliga. (Ref: 3)

VITAL-i uuringus oli isavukonasooliga ravitud patsientidel üldsuremusest 43% 84. päeval (Ref: 4, tabel 3), mis on sarnane amfoteritsiin B ja posakonasooli kohta teadaolevate tulemustega.

Mukormükoosiga patsientide raviga seotud kulud on märkimisväärsed, seda peamiselt kulukate seenevastaste ravimite pikaajalise kasutamise tõttu. Liposomaalne amfoteritsiin B (L-AMB), mis on mukormükoosi standardravi UK-s, omab nefrotoksilisuse riski ja on saadaval ainult intravenoosselt manustatavana.

Uue ravimi lisamise eelised:

Isavukonasool on saadaval I/V ja suukaudses ravimvormis (millel on kõrge suukaudne biosaadavus). Ravimit

manustatakse üks kord ööpäevas (säilitusravis) fikseeritud annusega raviskeemis, puudub vajadus ravimi pideva monitoorimise järele.

Eakatel, neerukahjustusega või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole I/V või suukaudse ravimvormi annuste kohandamine vajalik. (Ref: 1)

Arvestades preparaadi kõrget biosaadavust (98%) võib kliinilise vajaduse korral alati üle minna intravenoosselt manustamiselt suukaudsele või vastupidi.

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.

Ei ole muutusi võrreldes olemasoleva teenusega. Ravimit rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondliku haigla või keskhaigla hematoloogia, onkoloogia, nakkushaiguste, pulmonoloogia, nefroloogia, üldkirurgia ja intensiivravi osakonnas.

Isavukonasooli manustamine.

Soovitav küllastusannus on üks vial pärast lahustamist ja lahjendamist (vastab 200mg isavukonasoolile) iga 8 tunni järel esimesed 48 tundi (kokku 6 manustamiskorda). Säilitusannus on üks vial pärast lahustamist ja lahjendamist (vastab 200mg isavukonasoolile) üks kord ööpäevas, alustades 12 kuni 24 tundi pärast viimast küllastusannust. Ravi kestus sõltub kliinilisest ravivastusest. Üle 6 kuu kestva pikaajalise ravi korral tuleb kaaluda võimaliku kasu ja riskide suhet.

I/v manustamisel: Isavukonasool tuleb lahustada ning enne infusiooni lahjendada kontsentratsioonini, mis vastab ligikaudu 0,8 mg/ml isavukonasoolile. (Ravimiomaduste kokkuvõtte (Ref:1) sisaldab üksikasjalist juhendit).

Intravenoosne infusioon peab kestma vähemalt 1 tunni, et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide ohtu.

Infusioon tuleb manustada infusioonikomplektiga, mis on varustatud polüeetersulfoonist (PES) valmistatud mikropoorse membraaniga filtriga ning mille pooride suurus jääb vahemikku 0,2 µm kuni 1,2 µm. Isavukonasooli võib i/v manustada ainult intravenoosse infusioonina.

Isavukonasooli ei tohi infundeerida liini või kanüüli kaudu, mida kasutatakse samaaegselt teiste intravenoossete toodetega.

Isavukonasooli intravenoosse manustamise ajal on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest, nagu hüpotensioon, hingeldus, pearinglus, vääraistingud, iiveldus ja peavalu (Ref:1, lõik 4.8). Sellise reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon katkestada.

Isavukonasool on saadaval ka kõvakapslitenä, mis sisaldavad 100 mg isavukonasooli (vastab 186 mg Isavukonasoolsulfaadile).

Üleminek suukaudsele isavukonasoolile. Arvestades preparaadi kõrget biosaadavust (98%) võib kliinilise vajaduse korral alati üle minna intravenoosselt manustamiselt suukaudsele või vastupidi.

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)

Ravimit rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondliku haigla või keskhaigla hematoloogia, onkoloogia, nakkushaiguste, pulmonoloogia, nefroloogia, üldkirurgia ja intensiivravi osakonnas.

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

Tervishoiuteenust osutatakse statsionaarselt

7.3 Raviarve eriala

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

hematoloogia, onkoloogia, nakkushaiguste, pulmonoloogia, nefroloogia, üldkirurgia, intensiivravi

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi

Ravi kestus sõltub kliinilisest ravivastusest.

Üle 6 kuu kestva pikaajalise ravi kasutamisel kaaluda võimaliku kasu ja riskide suhet.

Arvestades preparaadi kõrget biosaadavust võib kliinilise

<p>säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</p>	<p>vajaduse korral alati üle minna i/v manustamiselt suukaudsele või vastupidi.</p> <p>SECURE Uuringus said patsiendid ravi maksimaalselt kuni 84 päeva, ravimi manustamise kestuse mediaan 45 päeva (IQR 13-83, viis intravenooset, 60 suukaudset) VITAL uuringus oli ravimi manustamise kestuse mediaan 84 päeva (IQR 19-179, vahemik 2-882)</p>
<p>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).</p>	
<p>Antud teenust kohaldatakse haiglates, kus juba on infektsioonikontrolli teenistus. Puudub vajadus täiendava väljaõppe, täiendavate meditsiiniseadmete järele.</p>	
<p>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.</p>	
<p>Ei ole muutusi võrreldes olemasoleva teenusega.</p>	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis																
<p>8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?</p>	<p>Varasemalt on teenust 338R osutatud, täienenud on selles sisalduv ravimikomponent, muutunud on teenuse hind. (2014: Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiirilise ravi kaspofungiini, liposomaalse amfoteritsiini, anidulafungiini või vorikonasooliga, ühe päeva raviannus)</p>															
<p>8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse</p>																
<p>8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes</p>	<p>Teenuse 338R kasutamine aastatel 2013-2016</p> <table border="1" data-bbox="699 1339 1086 1541"> <thead> <tr> <th>aasta</th> <th>THT Kordi</th> <th>Isikute arv</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2013</td> <td>1 309</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>2014</td> <td>1 369</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>2 045</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>3 420</td> <td>164</td> </tr> </tbody> </table>	aasta	THT Kordi	Isikute arv	2013	1 309	79	2014	1 369	84	2015	2 045	105	2016	3 420	164
aasta	THT Kordi	Isikute arv														
2013	1 309	79														
2014	1 369	84														
2015	2 045	105														
2016	3 420	164														
<p>8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused</p>	<p>2016 aasta andmetel on põhilised teenust osutavad raviasutused: Põhja-Eesti Regionaalhaigla SA (46%) TÜ Kliinikum SA (51% juhtudest)</p> <p>Üksikutel kordadel (kokku 3%) on teenust osutatud ka: Lääne-Tallinna Keskhaigla AS Ida-Tallinna Keskhaigla AS Pärnu Haigla SA SA Ida-Viru Keskhaigla</p>															
<p>8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud</p>																
<p>8.6 Ravi tulemused Eestis</p>	<p>Isavukonasooli ei ole Eestis varem kasutatud</p>															

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ravi kestus sõltub ravivastusest. SECURE uuringus maksimaalselt kuni 84 päeva, ravimi manustamise kestuse mediaan 45 päeva. VITAL uuringus oli ravimi manustamise kestus kuni 180 päeva, kestuse mediaan 84 päeva (IQR 19-179).
--	---

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 <i>aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta 2018	5,1	35	176
2. aasta 2019	5,6	35	194
3. aasta 2020	6,1	35	213
4. aasta 2021	9,9	35	343

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Vastavalt Eesti Haigekassa statistikale osutati teenust 338R 2016 aastal 164 ravijuhul, kokku 3420 teenust (1 teenus= 1 ravipäev). (Ref: 19)

aasta	THT Kordi	Isikute arv
2013	1 309	79
2014	1 369	84
2015	2 045	105
2016	3 420	164
2017	4446	213

Arvestades viimase paari aasta dünaamikat (aastane kasv 25-50%) võib eeldada 30% ravijuhtude ja sellele vastavalt ravipäevade arvu kasvu 2017 aastal. Selliselt on kogu teenuse mahuks aastal 2017 hinnatud 213 patsienti aastas, ravipäevade arvuks on eeldatud vastavalt 4446 ravipäeva aastas. Edasistel aastatel 2018-2021 planeeritud kasv 10% aastas.

Kuna eeldame teenuse kasutamist vastavalt isavukonasooli näidustustele, siis tundub siin aga asjakohasem vaadelda potentsiaalset teenuse mahtu aspergilloosi ja mukormükoosi osas.

Eesti haigekassa andmeid analüüsinud H. Järv, (Synlab) näitas oma ettekandes (2017a. okt), et 5 aasta jooksul, aastatel 2010-2015, on Eestis diagnoositud 135 aspergilloosi juhtu (keskmiselt 27 juhtu aastas), neist oli kodeeritud Invasiivse aspergilloosina 24 (4,8/aastas) ja Bronhopulmonaalne aspergilloosina 16 (3,2/ aastas), samal perioodil oli mukormükoosi juhtumeid kokku 3 (0,6/ aastas).

Tabel 1. HK statistika 2010-2015	5aasta jooksul	aastas
aspergilloos kokku	135	27
Invasiivne aspergilloos	24	4,8
bronhopulmonaarne Aspergilloos	16	3,2
Muu	95	19
mukormükoos	3	0,6
krüptokokkoos	7	1,4

Sellele tuginedes oleks maksimaalne isavukonasooli teenuse maht aastas $4,8 + 3,2 + 0,6 = 8,6$ patsienti/ravijuhtu.

Võttes arvesse, et IA ravi esmavalikuna kasutatakse edasi vorikonasooli, kuid pooltel juhtudel oleks vajalik ravi talutavuse eesmärgil kasutada isavukonasooli, oleks maht 4-5 patsienti aastas.

Arvestades edasistel aastatel kasvu 10%, jõuame aastaks 2021 9,9 patsiendini.

Ravikuuri kogu kestus sõltub ravivastusest ja on patsienditi väga erinev.

Arvestused on tehtud seniste piiratud kogemuste põhjal, eeldades, et IA ravikuuri esimesel kolmel päeval kasutatakse i/v ravimvormi, misjärel viiakse patsient üle p/o ravile, mida ta saab 28 päeva. (Kokku 31 päeva)

Mukormükoosi puhul eeldasime, et ravi esimesel viiel päeval kasutatakse e i/v ravimvormi, misjärel viiakse patsient üle

p/o ravile, mida ta saab 55 päeva. (Kokku 60 päeva)		
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida <u>konkreetsetesse raviasutustesse</u>, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>		
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hematoloogia</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Infektsioonhaigused</i>	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Infektsioonhaigused</i>	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
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>	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhutudega? Kas teenuse kasutusse võtmise tähendab uute ravijuhutude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhutut lisandub?	Ei ole
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. 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>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga

tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetusle kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Farmakoökonomilistes analüüsides on ilmnenud lühem haiglaravi kestus isavukonasooliga ravitud patsientidel võrreldes standardraviga (vorikonasool, amfoteritsiin B) (Ref10, 12, 13) .
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslele taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslele alternatiivse raviviisi korral?	NA

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgi müügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

(Hind haiglale koos käibemaksuga)

Isavukonasool i/v 200mg 1 vial *EUR

Teenuse ravimikomponendi kulukuse arvestuse aluseks on võetud Ravimiameti 2017 aasta Q3 statistika (Ravimpreparaatide müügi aruanne ravimite kuuluvuse ja sihtgruppide järgi) mille põhjal saadi keskmine arvestuslik teenuses kasutatavate ravimite ravipäeva maksumus. Isavukonasooli planeeritav hind (Hulgi+KM%) on tootja esindajalt.

Tabel 2. Teenuskoodis sisalduvate relevantsetel näidustustel kasutatavate ravimite võrdlev päevaravi maksumus.

Tabel 2. Teenuskoodis sisalduvate relevantsetel näidustustel kasutatavate ravimite võrdlev päevaravi maksumus.

Teenuses sisalduva toimeaine nimetus	Toimeaine keskmine kogus patsiendi kohta/päevas	mõõtühik	Ühe ravipäeva maksumus / EUR	annuseid päevas	1annuse hind/ EUR	pakendi hind/ EUR	annuseid pakis	toimeaine ravitühikus
vorikonasool i/v	600 mg		360,0	3	100	100,0	3	200mg
liposomaalne amfoteritsiin i/v	200 mg		549,2	4	137,3	1373,0	10	50mg
isavukonasool i/v	200 mg							

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügilahojdajaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Nii invasiivse aspergiloosi kui mukormükooosiga patsientide ravi kulu on märkimisväärne, seda peamiselt kulukate seenevastaste ravimite pikaajalise kasutamise tõttu. Liposomaalne amfoteritsiin B, mukormükooosi standardravi - on kõrge nefrotoksilisuse riskiga ja on saadaval ainult intravenoosselt manustatavana.

Isavukonasooli i/v formulatsiooni ühe ravipäeva maksumus * EUR on soodsam kui liposomaalse amfoteritsiin-B maksumus (549,2 EUR).

Isavukonasoolil on saadaval ka suukaudne ravimvorm (kõvakapsel), mille soodusravimite nimekirja lisamise taotlemine on tootja esindaja sõnul kavas 2018 aastal.

⁸ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

<p>Arvestades isavukonasooli kõrget biosaadavust võib kliinilise vajaduse korral alati üle minna i/v manustamiselt suukaudsele või vastupidi.</p> <p>Mitme publitseeritud kulutõhususe analüüsi põhjal on põhjust eeldada, et isavukonasooli kasutamine võib vähendada ravi maksumust tänu ravimite võrreldavale efektiivsusele ja isavukonasooli parema talutavuse tõttu, mistõttu vähenevad hospitaliseerimise aeg ja sellega seonduvad kulud. (Ref:10, 12, 13)</p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes</p> <p><i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
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 määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
SECURE trial Costeffectiveness analyses Horn, et al Hospital Resource Use of Patients Receiving Isavuconazole vs. Voriconazole for Invasive Mold Infections in the SECURE Trial Horn, et al. (2016)	2016	(Ref:12) Haiglaravil viibimise kestus (Length of stay– LOS) ja haiglasse tagasivõtmise määr olid võrreldavad Isavukonasooli ja vorikonasooli rühmas Mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega patsientidel oli LOS isavukonasooliga oluliselt lühem
<i>Harrington, et al Cost-Effectiveness Analysis of Isavuconazole vs. Voriconazole as First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis Harrington, et al. (2017)</i>	2017	(Ref:13) Isavukonasool on Invasiivse Aspergilloosi ravis vorikonasooliga võrreldes kulutõhus, seda peamiselt madalamate haiglaravi kulude tõttu.
Uuringut toetas Basilea Pharmaceutica International Ltd, Basel. Emma Bagshaw ¹ , Daniel Kuessner ² , Jan Posthumus ² , Cesar Escrig ³ , Michael Blackney ¹ , Sebastian Marcel Heimann ⁴ & Oliver Andreas Cornely ^{4,5} 1Covance Market Access, Covance, London, UK 2Global Market Access and Health Economics, Basilea Pharmaceutica International Ltd, Basel, Switzerland 3Global Medical Affairs, Basilea Pharmaceutica International Ltd, Basel, Switzerland 4Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany 5Cologne Excellence Cluster	2017	(Ref: 10) <u>Kokkuvõtte:</u> isavukonasool (ISAV) võib vähendada kulusid võrreldes standardse mukormükooosi raviga. Eesmärgiga hinnata ISAV mõju tervishoiuressursside kasutamisele töötati välja tervishoiuökoonoomiline mudel, millega hinnata mukormükooosi ravi kulu patsiendi kohta Ühendkuningriigis (UK), kasutades ravimina ISAV üksi võrreldes liposomaalse amfoteritsiin B-ga (L-AMB), millele järgneb säilitusravi posakonasooliga (POSA). <u>Materjalid ja meetodid:</u> Kuna sobitatud kontrolljuhtumitega analüüs näitas ISAV ja AMB sarnast efektiivsust, läheneti kulude minimeerimise aspektist. Otseseid kulusid (ravimite soetamise, monitoorimise ja manustamise ning haiglaravi kulud) hinnati riikliku tervishoiuteenistuse (National Health Service) seisukohalt. <u>Tulemused:</u> ISAV ja liposomaalse AMB + posakonasooli kulud patsiendi kohta olid vastavalt £26 810 ja £41 855, kusjuures sääst oli peamiselt tingitud ravimite soetamise ja haiglaravi kuludest. <u>Kokkuvõtte:</u> ISAV võib vähendada kulusid võrreldes standardse mukormükooosi raviga.

on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), University of Cologne, Cologne, Germany		
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud 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;</i> 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.</p>		
Ei kohaldu		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Teenuse väärkasutamine on välditav, kuna ravi alustatakse infektsioonikontrolli teenistuse otsusega ja peale mikrobioloogia laboriga konsulteerimist.
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>	Teenuse väärkasutamine on välditav, kuna ravi alustatakse infektsioonikontrolli teenistuse otsusega ja peale mikrobioloogia laboriga konsulteerimist.
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>	Antud taotlus on haigusetikataja spetsiifiline. Antud taotlus ei ole patsiendi isikupära spetsiifiline.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Teenuse ohutu ja optimaalne kasutamine on tagatud, sest ravi alustatakse infektsioonikontrolli teenistuse otsusega ja peale mikrobioloogia laboriga konsulteerimist.
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>13. Kasutatud kirjandus <i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:</i> <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> <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> <i>Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.</i></p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cresemba (Isavukonasool) spc http://ravimiregister.ravimiamet.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing 2. CHMP Assessment report for CRESEMBA. EMA, 23 July 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002734/WC500196130.pdf

3. Maertens J A et al; Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial; *Lancet* Volume 387, Issue 10020, 20–26 February 2016, Pages 760-769 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9)
4. Marty FM et al; Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis; *Lancet infectious diseases* Volume 16, Issue 7, July 2016, Pages 828-837 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00071-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00071-2)
5. EMA Public summary of opinion on orphan designation http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/07/WC500169714.pdf
6. Kara IO et al; Mucormycosis-associated fungal infections in patients with haematologic malignancies *Int J Clin Pract*, 63 (2009), pp. 134-139 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01145.x
7. Lanternier F et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Nov;70(11):3116-23. doi: 10.1093/jac/dkv236. Epub 2015 Aug 27.
8. Cornely et al. Diagnosis and management of mucormycosis 2013; *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 20 Supplement 3, April 2014 (*ESCMID and ECCMID joint clinical guidelines for mucormycosis 2013*). https://ac.els-cdn.com/S1198743X14602287/1-s2.0-S1198743X14602287-main.pdf?_tid=a366cd32-eaf9-11e7-b58c-00000aab0f01&acdnat=1514374537_cca26f0e3f441d36075da5e0be77040a
9. Philip J McDonald, Mucormycosis (Zygomycosis) Treatment & Management. Medscape; Updated July 11, 2017 <https://emedicine.medscape.com/article/222551-treatment?pa=l04BzcnSCtdG75q7QPwjyJ5tzpvfbdikiLXZuu0GMSk95zc%2BPFDmUMI46m4VX4T5smtkIA%2BuiCEjxH3woLhfJkQX8%2BpKxaTdQdy9ZGt7Vc%3D#d9>
10. Bagshaw E et al; The cost of treating mucormycosis with isavuconazole compared with standard therapy in the UK; *Future Microbiol.* 2017 May;12:515-525. doi: 10.2217/fmb-2016-0231.
11. ECIL-6; Tissot F, et al. *Haematologica* 2017;102(3):433–44 doi:10.3324/haematol.2016.152900
12. Horn, et al; Hospital Resource Use of Patients Receiving Isavuconazole vs. Voriconazole for Invasive Mold Infections in the SECURE. *J Med Econ.* 2016 Jul;19(7):728-34. doi: 10.3111/13696998.2016.1164175
13. Harrington R, Lee E, Yang H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Isavuconazole vs. Voriconazole as First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis. *Advances in Therapy.* 2017;34(1):207-220. doi:10.1007/s12325-016-0443-1
14. Gregg, KS; Kauffman CA; Invasive Aspergillosis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Treatment; *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(05): 662-672 DOI: 10.1055/s-0035-1562893
15. Graves B et al; Isavuconazole as salvage therapy for mucormycosis; *Medical Mycology Case Reports* 11(2016)36–39 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
16. Cornley O et al; Current experience in treating invasive zygomycosis with posaconazole; *Clin Microbiol Infect.* 2009 Oct;15 Suppl 5:77-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02985.x.
17. Thomas F. Patterson et al. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America; *Clinical Infectious Diseases®* 2016;63(4):e1–60 DOI: 10.1093/cid/ciw326

18. Riley T.T et al; Breaking the Mold: A Review of Mucormycosis and Current Pharmacological Treatment Options *Annals of Pharmacotherapy* 2016, Vol. 50(9) 747–757 <https://doi.org/10.1177/1060028016655425>
19. HK statistika, 2016 <https://www.haigekassa.ee/haigekassa/aruanded-eelarve-ja-statistika/tervishoiuteenuste-statistika>

Taotluse esitamise kuupäev	29. detsember 2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ain Kaare
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>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)".</i>	