

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Reumatoloogia Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt 104, Tallinn 11312
1.3 Taotleja telefoninumber	████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	ers@ers.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Sandra Tälli
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	sandra.talli@itk.ee

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>	Puudub
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Hiidrakulise arteriidi ravi totsilizumabiga, 4-nädalane ravikuur.

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

### 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)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

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

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

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

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

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

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

Taotluse eesmärgiks on lisada Eesti Haigekassa poolt rahastavate ravimite loetellu bioloogiline ravim totsilizumab hiidrakulise arteriidi näidustusega. Alates septembrist 2017 on Euroopa Ravimiameti otsusega totsilizumabil ainukese ravimina näidustus hiidrakulise arteriidi ravis, toetudes läbi viidud III faasi GiACTA uuringu tulemustele.<sup>1</sup>

Hiidrakuline arteriit on harvaesinev kõrge põletikulise aktiivsusega kulgev haigus, mis haarab suuri ja keskmisi artereid ning mille kõige tõsisemaks tüsistuseks ebapiisava ravi korral on pimedaks jäämine. Ravimata juhul võib esineda aordi aneurüsm, mis võib vajada operatiivset ravi, halvemal juhul, aordidissektsiooni puhul, võib see kujuneda eluohtlikuks. Patsiendil esinevad üldised haiguse sümptomid pärsvivad tema elukvaliteeti ja töövõimet.

Käesolevalt on hiidrakulise arteriidi ainukeseks ravivõimaluseks olnud kõrges annuses glükokortikosteroidid, mis ei ole alati piisavalt efektiivne ning mille puhul esineb kõrge ravitüsistuste risk (infektsioonide, gastrointestinaaltraktiga seotud kõrvaltoimete ja kardiovaskulaarse riski tõus, osteoporoos, naha kõrvaltoimed, diabeet).

Varasemate uuringute andmetel on leitud, et interleukiin 6 (IL-6) vahendatud põletiku protsessil on hiidrakulise arteriidi patogeneesis tsentraalne roll.<sup>2,3</sup> Hiidrakulise arteriidiga patsientide seerumi ja põletikulise koe histoloogilisel uuringul on leitud suurenenud IL-6 kontsentratsioon.<sup>4,5</sup> Totsilizumab, mida varasemalt on kasutatud reumatoidartriidi ja juveniilse artriidi ravis<sup>6,7</sup>, on humaniseeritud immunoglobuliin G1 kapp monoklonaalne antikeha, mis blokeerib IL-6 retseptori alfa ahela ja seega pidurdab IL-6 vahendatud põletikulist protsessi.<sup>8</sup>

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

#### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

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

Tervishoiuteenuse näidustuseks on püsivalt kõrge aktiivsuse ja kõrge tüsistuste riskiga kulgev hiidrakuline arteriit.

Kõrge põletikulise aktiivsuse markeriteks on püsivalt kiirenenud ESR ja kõrge CRP.

Kõrge tüsistuste riskiga on hiidrakuline arteriit, mille puhul on haaratud silmade veresoone ning suure kaliibriga veresoone – aort ja selle harud.

Tervishoiuteenuse näidustuseks on ka suurtes doosides glükokortikosteroidi kasutamisest tingitud toksilisus ja sellest tulenevad tüsistused.

Totsilizumab-ravi rakendamise eelduseks on diagnostilistele kriteeriumitele vastav hiidrakulise arteriidi diagnoos ning reumatoloogilise konsiiliumi poolt tehtud ravi alustamise otsus.

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

M31.5, M31.6

#### 3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

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

Hiidrakuline arteriit ehk temporaalarteriit on suuri ja keskmisi artereid haarav krooniline veresoonte põletik. Kõige sagedamini on põletikust haaratud temporaalarter, silmaarter, näoarter, keelearter ja oksipitaalarter, kuid krooniline veresoone põletik võib esineda ka suuremates arterites nagu aort ja selle harud.

Haigus väljendub tugeva peavalu, skalbivalu, mälumisraskuse ja nägemislangusega (umbes 30%-l

patsientidest esineb nägemislangust). 5-15%-l patsientidest võib haigus tüsistuda pimedaksjäämisega. Kui hiidrakulise arteriidiga käib kaasas reumaatiline polümüalgia, esinevad patsiendil lisaks tugev õlaliigete ja puusaliigete ning õlavarre- ja reielihaste põletik ning valu. Patsiendil esinevad üldise haigestumise tunnused, palavik, nõrkus, väsimus, depressioon, kaalulangus. Aordihaaratuse puhul võib tüsistusena esineda aordi aneurüsmi (risk rinnaaordi aneurüsmile on tõusnud 17 korda ja kõhuaordi aneurüsmile 2,7 korda). Samuti on hiidrakulise arteriidi patsientidel tõusnud insuldirisk (insulti esineb 3-7% l temporaalarteriidiga patsientidest).<sup>9,10</sup>

Tegemist on harvikaigusega. Eestis epidemioloogilist uuringut hiidrakulise arteriidi levimuse ja haigestumuse kohta tehtud ei ole. Varasemalt maailmas tehtud uuringute alusel on hiidrakulise arteriidi haigestumus kõrgeim Skandinaaviamaaades (kõrgeim Norras - 32,4 juhtu 100.000 üle 50-aastase inimese kohta, madalaim Soomes 16,9 juhtu 100.000 üle 50-aastase inimese kohta) ning madalaim Hispaania, Aafrika, Aasia populatsioonides ja Kesk-Euroopas (Hispaanias 10,3 juhtu 100.000 üle 50-aastase inimese kohta, Itaalias 6,9 juhtu 100.000 üle 50-aastase inimese kohta).<sup>11</sup>

Patsientide haigestumus kasvab vanusega, haigus esineb reeglina üle 50-aastastel patsientidel, naised haigestuvad 2-3 korda sagedamini. 2017 alguses oli Eestis Statistikaameti andmetel 511 778 üle 50-aastast elanikku. Kui Eesti hiidrakulise arteriidi haigestumuse aluseks võtta Põhjamaade keskmine (umbes 20 haigusjuhtu 100.000 üle 50-aastase elaniku kohta), siis võiks Eestis olla 102 uut juhtu aastas; kui võtta aluseks Kesk-Euroopa keskmine haigestumus (umbes 10 juhtu 100.000 üle 50-aastase inimese kohta), siis võiks Eestis olla 51 uut juhtu aastas. Haigekassa andmete alusel oli 2017 I poolaastal diagnoosikoodidega M31.5 ja M31.6 kasutanud 75/90% soodustusega ravimeid 33 ja 46 patsienti.

Hiidrakulise arteriidi diagnoosi kriteeriumiteks on vanus üle 50 aasta, uue peavalu esinemine, temporaalarterite tundlikkus ja jämenemine, granulomatoosse põletiku esinemine temporaalarteri biopsia histoloogilisel uuringul, analüüsides põletikunäitajate (ESR ja CRV) tõus, millest vastavalt Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) 1990. aasta kriteeriumitele on temporaalarteriidi diagnoosimiseks vaja täita 3 kriteeriumit. Lisaks on diagnostiliselt olulised täiendavad sümptomid, nagu skalbi valulikkus, lõua ja keele klaudikatsioon, nägemise langus, diploopia ning väheinvasiivsete uuringute (nagu ultraheli Doppler, magnetresonantstomograafiline [MRT] ja positronemissioontomograafia [PET] uuring arteritest) tulemused, mis tõstavad diagnoosimise sensitiivsust ja spetsiifilisust.<sup>9,10,12</sup>

Siiani on ainukeseks hiidrakulise arteriidi ravivõimaluseks olnud kõrges annuses glükokortikosteroidid, mis ei ole alati piisavalt efektiivne ning mille puhul esineb kõrge ravitüsistuste risk (infektsioonide, gastrointestinaaltraktiga seotud kõrvaltoimete ja kardiovaskulaarse riski tõus, osteoporoos, naha kõrvaltoimed, diabeet).<sup>13,14</sup>

Alates septembrist 2017 on Euroopa Liidus hiidrakulise arteriidi raviks registreeritud esimene ravim, IL-6 retseptori blokaator totsilizumab.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Teaduskirjanduse otsinguks kasutasime PubMed-i (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „giant cell arteritis“ ja „tocilizumab“, valikukriteeriumiks olid kliinilised uuringud

ning täistekstina kättesaadavad artiklid.	
Otsingu tulemusel leidsime 3 uuringut <sup>1,15,16</sup> , millest taotluses on kajastatud 2 uuringu tulemused <sup>1,15</sup> , kuna kolmanda uuringu valimi maht oli väga väike (vaid 4 isikut).	
Lisaks otsisime taotluses kajastatud uuringute kohta täiendavaid, esmases teaduspublikatsioonis mitte esitatud andmeid rahvusvaheliste reumatoloogia erialakongresside EULAR ja ACR/ARHP 2017. aasta materjalidest. Leidsime 2 ettekande abstraktid, mis on samuti taotluses kajastatud. <sup>17,18</sup>	
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
<b>II faasi randomiseeritud platseebokontrollitud uuring<sup>15</sup></b>	
Totsilizumab hiidrakulise arteriidi remissiooni induktsiooniks ja säilitamiseks	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	30 esmaselt haigestunud või relapseerunud aktiivse haigusega hiidrakulise arteriidi patsienti. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 - totsilizumabi ja prednisolooni ravi gruppi (n=20) ja - platseebo ja prednisolooni ravi gruppi (n=10). Tegemist oli ≥50-aastaste patsientidega, - kes täitsid 1990. aasta ACR hiidrakulise arteriidi diagnoosi kriteeriumid, - kellel oli aktiivne haigus (põletikunäitajatest ESR üle 40 mm/h ja CRP üle 20 mg/l) ning - keda ei olnud varem ravitud bioloogilise ravimiga. Esmase haigestumisega patsiente oli totsilizumabi rühmas 16 (80%) ja platseebo rühmas 7 (70%).
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Totsilizumabi intravenoossed infusioonid annuses 8 mg/kg, 13 infusiooni 4-nädalase intervalliga. Paralleelselt said patsiendid suukaudselt prednisolooni, mille algannus oli 1 mg/kg/päevas ja mida langetati vastavalt uuringuprotokollis defineeritud skeemile. Prednisolooni annust langetati iganädalaselt, kuni 8. nädalani 0,1 mg/kg/päevas ja edasi 0,05 mg/kg/päevas, kuni 12. nädalaks saavutati annuseks 0,1 mg/kg/päevas. Jätkuvalt langetati annust igakuiselt 1 mg/päevas kuni annuseni 0 mg. Haiguse ägenemisel tõsteti prednisolooni annus tagasi eelneva toimiva annuseni ja lisati 10 mg, mida jätkati 2 nädalat ning seejärel jätkati varasemat skeemi annuse langetamiseks.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo veenisisesed infusioonid, 13 infusiooni 4-nädalase intervalliga. Paralleelselt said patsiendid suukaudselt prednisolooni, mille algannus ja langetamisskeem olid samad kui totsilizumabi rühmas.
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuringu pikkuseks oli 52 nädalat.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus</i>	Patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalaks täieliku remissiooni ilma hiidrakulisele arteriidile

/väljund	iseloomuliku kliinilise leiu ja sümptomiteta ning normiväärtustes esinevate põletikunäitajatega (ESR, CRV) prednisolooni annuse 0,1 mg/kg/päevas juures
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Haiguse täieliku remissiooni saavutas 12. nädalaks totsilizumabi grupis 17 patsienti (85%) ja platseebo grupis 4 patsienti (40%) (p=0,0301; riski vähenemine 45%).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teised tulemusnäitajad olid: - ägenemistevaba elulemus 52. nädalal, - aeg esmase ägenemiseni pärast remissiooni induktsiooni ja - prednisolooni kumulatiivne annus 52. nädalaks.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Ägenemistevaba elulemuse 52. nädalal saavutasid totsilizumabi grupis 17 patsienti (85%) ja platseebo grupis 2 patsienti (20%) (p=0,0010; riski vähenemine 65%).</p> <p>Keskmine aeg ägenemise tekkimiseni oli totsilizumabi rühmas 50 nädalat ja platseebo rühmas 25 nädalat, s.t. ägenemistevaba elulemus oli totsilizumabi rühmas (52-nädalase jälgimisaja jooksul) 25 nädalat pikem kui platseebo rühmas (95% CI 11–39; p=0,0005).</p> <p>Uuringu lõpuks õnnestus prednisoloonravi lõpetada 16 (80%) totsilizumabi rühma ja 2 (20%) platseebo rühma patsiendil (95% CI 30–90; riski erinevus 60%).</p> <p>Keskmine glükokortikosteroidide lõpetamise aeg oli totsilizumabi grupis 38 nädalat ja platseebo grupis 50 nädalat, s.t. 12 nädalat totsilizumabi rühma kasuks (p&lt;0,0001).</p> <p>Kumulatiivne prednisolooni annus oli totsilizumabi rühmas oluliselt väiksem kõigil hinnatud ajahetkedel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12. nädalal totsilizumabi grupis 34 mg/kg ja platseebo grupis 36 mg/kg (p=0,0477),</li> <li>- 26. nädalal totsilizumabi grupis 41 mg/kg ja platseebo grupis 66 mg/kg (p=0,0015) ning</li> <li>- 52. nädalal totsilizumabi grupis 43 mg/kg ja platseebo grupis 110 mg/kg (p=0,0005).</li> </ul>
<b>III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud uuring GIACTA<sup>1,17,18</sup></b>	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	251 hiidrakulise arteriidi patsienti, kellest: - 47%-l oli hiidrakulise arteriidi esmane diagnoos (hiidrakuline arteriit diagnoositud ≤6 nädalat enne uuringuravimi manustamist) ja - 53%-l ägenenud hiidrakuline arteriit (hiidrakuline arteriit diagnoositud rohkem kui 6 nädalat enne uuringuravimi manustamist ning kelle raviskeemis oli üle 2 nädala prednisoloon annuses ≥40

	<p>mg/päevas).</p> <p>Tegemist oli üle 50-aastaste patsientidega,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kes täitsid 1990. aasta ACR hiidrakulise arteriidi diagnoosi kriteeriumid ning</li> <li>- kellel oli aktiivne haigus (põletikunäitajatest ESR üle 30 mm/h ja CRV üle 1 mg/l) ning</li> <li>- keda ei olnud varem ravitud bioloogilise ravimiga.</li> </ul> <p>Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1:1:1 saama</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kord nädalas nahaalusi manustatavat totsilizumabi + prednisolooni, mille annus langetati 26 nädalaga (n=100),</li> <li>- üle nädala nahaalusi manustatavat totsilizumabi + prednisolooni, mille annus langetati 26 nädalaga (n=50),</li> <li>- nahaalusi manustatavat platseebot + prednisolooni, mille annus langetati 26 nädalaga (n=50) ja</li> <li>- nahaalusi manustatavat platseebot + prednisolooni, mille annus langetati 52 nädalaga (n=51).</li> </ul>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Kord nädalas või üle nädala nahaalusi manustatav totsilizumab annuses 162 mg.</p> <p>Lisaks said patsiendid suukaudset prednisolooni, mille annust langetati mõlemas totsilizumabi rühmas 26 nädala jooksul vastavalt uuringuprotokollis defineeritud skeemile. Kui prednisolooni annus oli langetatud 1mg'lt/päevas annuseni 0 mg/päevas, jätkus „prednisoloonravi“ platseebo tablettidega.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Nahaalusi manustatav platseebo.</p> <p>Lisaks said patsiendid suukaudset prednisolooni, mille annust langetati kas 26 või 52 nädala jooksul vastavalt uuringuprotokollis defineeritud skeemile. Kui prednisolooni annus oli langetatud 1mg'lt/päevas annuseni 0 mg/päevas, jätkus „prednisoloonravi“ platseebo tablettidega.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuringu pikkuseks oli 52 nädalat.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Patsientide osakaal, kes saavutas 52. nädalaks püsiva prednisoloonivaba remissiooni, võrrelduna totsilizumabi ravigruppide ja 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupi vahel.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Haiguse püsiva remissiooni saavutas 52. nädalaks 56% iganädalaselt manustatava totsilizumabi rühma ja 53% üle nädala manustatava totsilizumabi rühma patsientidest, võrreldes 14%-ga patsientidest 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo rühmas (p<0,001 mõlema totsilizumabi

	rühma võrdluses platseeboga).
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teised tulemusnäitajad olid</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patsientide osakaal, kes saavutas totsilizumabi ravigruppides 52. nädalaks haiguse püsiva remissiooni, võrrelduna 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupiga;</li> <li>- haiguse ägenemise esinemise sagedus pärast saavutatud remissiooni;</li> <li>- kumulatiivne prednisolooni annus 52 nädala jooksul;</li> <li>- elukvaliteedi muutus 52-nädalase uuringu jooksul (SF-36 küsimustiku alusel) ning</li> <li>- patsiendi haiguse aktiivsuse hinnang (VAS skaala alusel).</li> </ul>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Haiguse püsiva remissiooni saavutas 52. nädalaks 56% iganädalaselt manustatava totsilizumabi rühma ja 53% üle nädala manustatava totsilizumabi rühma patsientidest, võrreldes 18%-ga patsientidest 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo rühmas (<math>p &lt; 0,001</math> mõlema totsilizumabi rühma võrdluses platseeboga).</p> <p>Haiguse ägenemist esines totsilizumabi iganädalase manustamise grupis 23%-l patsientidest, totsilizumabi üle nädala manustamise grupis 26%-l patsientidest, 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 68%-l patsientidest ning 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 49%-l patsientidest. Võrreldes 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo rühmaga oli ägenemise risk totsilizumabi iganädalase manustamise rühmas 77% väiksem (HR 0,23) ja üle nädala manustamise rühmas 72% väiksem (HR 0,28) (<math>p &lt; 0,001</math> mõlemas võrdluses). Ägenemise mediaanväärtusi totsilizumabi rühmades ei saavutatud.</p> <p>Prednisolooni kumulatiivne mediaanannus 52-nädalase uuringu jooksul oli mõlemas totsilizumabi grupis 1862 mg, 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 3296 mg ja 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 3818 mg (<math>p &lt; 0,001</math> kõigis totsilizumabi ja platseebo gruppide võrdlustes).</p> <p>Patsiendi elukvaliteedi hinnang paranes uuringu ajal mõlemas totsilizumabi rühmas: SF-36 skoor tõusis iganädalase totsilizumabi manustamise grupis 4,1 ja ülenädalase totsilizumabi manustamise grupis 2,76 punkti. Mõlemas platseebo grupis elukvaliteet</p>



	<p>halvenes, väljendudes SF-36 skoori langusena (26-nädalase ja 52-nädalase prednisolooni langetamise rühmades vastavalt -0,28 ja -1,49 punkti). Iganädalase tocilizumabi ja 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupi elukvaliteedi muutuse skooride vahe oli statistiliselt oluline 5,59 punkti (<math>p=0,002</math>); totsilizumabi ülenädalase manustamise grupi ja platseebo gruppide elukvaliteedi tulemustes ei esinenud statistiliselt olulist erinevust.</p> <p>Patsiendi haiguse aktiivsuse hinnangus esines totsilizumab-ravi saavate patsientide hulgas statistiliselt oluline haiguse aktiivsuse langus (vastavalt VAS skoori muutus -19,0 ja -25,3 totsilizumabi manustamisega igal nädalal ja üle nädala) võrreldes platseebo grupi patsientidega (vastavalt VAS skoori muutus -3,4 ja -7,2 prednisolooni annuse langetamisega 26 ja 52 nädala jooksul) (<math>p&lt;0,05</math> iganädalase totsilizumabi ja platseebo võrdlustes, <math>p&lt;0,01</math> ülenädalase totsilizumabi ja platseebo võrdlustes).</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.*

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus (vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele <sup>19</sup> )	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u> : ülemiste hingamisteede infektsioonid; <u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u> : hüperkolesteroleemia

<p>Sage (<math>\geq 1/100</math> kuni <math>&lt; 1/10</math>)</p>	<p><u>Vere ja lümfisüsteemi häired:</u> leukopeenia, neutropeenia;  <u>Silma kahjustused:</u> konjunktiviit;  <u>Seedetrakti häired:</u> kõhuvalu, suuhaavandid, gastriit;  <u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>  perifeersed tursed, ülitundlikkusreaktsioon, süstekoha reaktsioon;  <u>Infektsioonid ja infestatsioonid:</u> tselluliit, kopsupõletik, suu <i>herpes simplex</i>, <i>herpes zoster</i>;  <u>Uuringud:</u> maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine, kehakaalu tõus, üldbilirubiini tõus;  <u>Närvisüsteemi häired:</u> peavalu, pearinglus;  <u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</u> kõha, hingeldus;  <u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u> lööve, sügelus, urtikaaria;  <u>Vaskulaarsed häired:</u> hüpertensioon</p>
<p>Rasked kõrvaltoimed</p>	<p>Kõige tõsisemad totalsilizumab-ravi saanud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed on:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- raskekujulised infektsioonid,</li> <li>- divertikuliidi komplikatsioonid ja</li> <li>- ülitundlikkusreaktsioonid</li> </ul>
<p>Võimalikud tüsistused</p>	<p>Hiidrakulise arteriidi näidustusel läbi viidud III faasi uuringus GiACTA olid subkutaanse totalsilizumabi peamised võimalikud tüsistused ja nende raskusastmed järgmised.</p> <p><u>Infektsioonid</u></p> <p>Infektsioonide/tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli tasakaalus totalsilizumabi üks kord nädalas manustamise rühma (200,2/9,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) ning platseebo pluss 26 nädalase prednisolooni annuse vähendamise rühma (156,0/4,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) ja platseebo pluss 52 nädalase annuse vähendamise rühma (210,2/12,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) vahel.</p> <p><u>Süstekoha reaktsioonid</u></p> <p>Totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas tekkis subkutaanse süstimise kohas kõrvaltoime kokku 6%-l (6/100) patsientidest. Ühestki süstekoha reaktsioonist ei teatatud kui tõsisest kõrvaltoimest ning ühegi süstekoha reaktsiooni tõttu ei olnud vaja ravi katkestada.</p> <p><u>Immunogeensus</u></p> <p>Totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas tekkisid ühel patsiendil (1,1%; 1/95) positiivsed neutraliseerivad totalsilizumabi vastased</p>

	antikehad, kuigi mitte IgE isotüübi antikehad. Antud patsiendil ei ilmnunud ülitundlikkusreaktsiooni ega süstekoha reaktsiooni.
--	---

#### 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, oksendamise 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.*

Infektsioonide raviks saab kasutada vastavalt vajadusele antiviraalseid ja antibakteriaalseid ravimeid, vastavalt infektsiooni raskusele teostada ravi kas kodus suukaudsete preparaatidega või statsionaari tingimustes parenteraalsete preparaatidega. Infektsioonide esinemist aitab vältida totalsilizumab-ravile eelnevalt teostatav vaksineerimine (nt. *Herpes zoster* vaktsiiniga, sesoonse gripivaktsiiniga, pneumokokivastase vaktsiiniga), totalsilizumab-ravi ajal võib patsiendile manustada surmatud vaktsiine, soovitatud on regulaarne sesoonne gripivastane vaksineerimine.

Maksakahjustuse või maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise ning leukopeenia ja neutropeenia korral tuleks tugineda totalsilizumabi ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistele. Vastavalt analüüside väärtustele tuleb totalsilizumab-ravi kas lõpetada, katkestada või pikendada ravimi manustamise intervalle (minna iganädalasel manustamiselt üle ülenädalasele manustamisele).

Vähendamaks kardiovaskulaarriski tõusu ravi foonil esineva hüperkolesteroleemia tõttu, võib olla näidustatud ravi kolesterooliväärtust langetavate preparaatidega.

Ülitundlikkusreaktsioonide raviks kasutakse glükokortikosteroide ja antihistamiinikume. Kergekujulise ülitundlikkusreaktsiooni esinemisel võib kasutada regulaarselt premedikatsioonina antihistamiinkumi ja jätkata ravimi regulaarset manustamist, kuid kui vastavast premedikatsioonist hoolimata siiski esineb tugevat ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb ravi totalsilizumabiga katkestada.

#### 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.*

Tõendus põhise andmed kliiniliste uuringute alusel on olemas ja punktis 4.2 kirjeldatud, mistõttu ei ole publitseeritud maailmapraktika ravitulemuste kirjeldamine antud punktis vajalik.

### 5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Tõendus põhise alternatiivset ravi hiidrakulise arteriidi raviks ei ole.

Glükokortikosteroididega ei ole hiidrakulise arteriidi ravis randomiseeritud platseebokontrollitud uuringuid tehtud. Varasemad uuringud on näidanud, et metotreksaat ja muud haigust modifitseerivad ravimid ei oma hiidrakulise arteriidi ravis erilist toimet ega ole efektiivsed ka glükokortikosteroidi annust säästva ravina.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu</i>		<i>Vajadusel lisada siia tulpa</i>

<i>(tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>täpsustav info</i>
-	-	-

## 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	Soovitud ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovitude aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. <i>EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis</i> <sup>13</sup>	2009	Totsilizumabi ravijuhises ei kajastata, kuna tegemist 2009 ilmunud soovitudestega.	-
		Antud taotluse kontekstis alternatiivset tõendus põhise raviviisi ei ole.	-
		Juhised soovivad järgmist. 1. Põhiravis soovitusena on kõrges annuses glükokortikosteroidi kasutamine (max 60 mg/päevas) 2. Soovitud on lisada immunosupressiivne ravi glükokortikosteroidi annuse vähendamise eesmärgil, mis uuringute alusel on küll vähese efektiga	1. Soovituse tugevus C ja tõendus põhise 3 2. Soovituse tugevus B ja tõendus põhise 1A
2. <i>BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis</i> <sup>14</sup>	2010	Totsilizumabi ravijuhises ei kajastata, kuna tegemist 2010 ilmunud soovitudestega.	-
		Antud taotluse kontekstis alternatiivset tõendus põhise raviviisi ei ole.	-
		Juhised soovivad järgmist. Põhiravis soovitusena on kõrges annuses glükokortikosteroidi kasutamine (40-60 mg/päevas)	Soovituse tugevus C

## 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhise raviviisidega

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

Käesolevalt on totalsilzumab ainuke tõenduspõhine ravimeetod hiidrakulise arteriidi ravis. Siiani kasutusel olnud kõrges annuses glükokortikosteroidravi kohta puuduvad tõenduspõhised uuringud.

Totalsilzumab-ravi oodatavateks tulemusteks on vastavalt GiACTA III faasi uuringu tulemustele parem ravitulemus (suurem tõenäosus remissiooni saavutamiseks, madalam ägenemiste arv), madalam haiguse aktiivsus, väiksem kumulatiivne glükokortikosteroidi annus, väiksem haiguse ja ravi tüsistuste arv, patsientide parem elukvaliteet ja suurenenud töövõime.<sup>1</sup>

## 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.*

Kuna tegemist on nahaaluse süstiga manustatava ravimiga, on teenust võimalik osutada nii ambulatoorselt, statsionaarselt kui päevaravi tingimustes.

Teenuse esmasel osutamisel on olulised eelnevad ohutusuuringud (vereanalüüsid) ning patsiendi juhendamine ravimi manustamise osas koolitatud õe poolt.

Ravimit manustatakse kord nädalas nahaaluse süstena, ravim on valmis eeltäidetud süstlas fikseeritud annusena 162 mg. Ravimi manustamine toimub regulaarselt kord nädalas nahaaluse süstena patsiendi enda poolt kodus.

Edaspidi, kui on saavutatud ravi hea efektiivsus ja tüsistuste puudumisel, käib patsient 1-3 kuu tagant ambulatoorsel arsti vastuvõtul, kus hinnatakse ravimi toimet ja ohutust ja tehtud analüüside tulemusi ning väljastatakse patsiendile koduseks manustamiseks uued ravimid.

## 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)*

Teenust hakkavad osutama spetsialiseeritud reumatoloogia osakonnad, kus teostatakse reumatoloogilist bioloogilist ravi:

- Põhja-Eesti Regionaalhaigla,
- Ida-Tallinna Keskhaigla,
- Tartu Ülikooli Kliinikum,
- Pärnu Haigla

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

Ambulatoorselt, statsionaarselt ja/või päevaravis

### 7.3 Raviarve eriala

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

Reumatoloogia

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ei ole kohane.

Totalsilzumabi nahaalusi süstimine on tehniliselt

<p><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>lihtsalt läbiviidav. Ravimite subkutaansed süstid on reumatoloogiliste patsientide ravis igapäevane praktika, mistõttu personal on vilunud ja kogemustega. Kõigis keskustes on loodud ka patsientide õpetamise ja toetamise süsteem.</p>
<p><b>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</b>  <i>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).</i></p>	
<p>Kuna tegemist on reumatoloogias reumatoidartriidi ja juveniilse artriidi ravis juba kasutatava ravimiga, ei vaja personal täiendavat väljaõppet.</p>	
<p><b>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</b>  <i>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.</i></p>	
<p>Tartu Ülikooli Kliinikumi Sisekliiniku reumatoloogia-sisehaiguste osakonnal, Ida-Tallinna Keskhaigla Sisekliiniku reumatoloogiaosakonnal, Põhja-Eesti Regionaalhaigla Sisekliiniku reumatoloogiaüksusel ja Pärnu Haigla Sisehaiguste Kliiniku reumatoloogidel on olemas aastatepikkused kogemused erinevate bioloogiliste preparaatidega ravimisel.</p> <p>Tervishoiuteenuse osutamiseks on vajalik reumatoloogide konsiiliumi otsus, reumatoloogi olemasolu, kes hindab tehtud ohutusuringud (vereanalüüsid, kopsu röntgenogrammi) ja selgitab patsiendile ravi olemust, oodatavat kasu, raviga kaasneda võivaid ohtusid ja kõrvaltoimeid, ning vastava koolitusega õde, kes ravi alustamisel juhendab patsienti ravimimanustamise osas.</p> <p>Personal omab nii teadmisi kui ka praktilist kogemust ravi rakendamisel, seega võimaldab olemasolev teenuse pakkujate valmisolek kasutada totsilizumab-ravi efektiivsusega, mida on näidanud maailmapraktika.</p> <p>Ravimi hoiustamiseks on vajalik +2-8°C temperatuuriga külmkapi olemasolu, ohutusuringute tegemiseks on vajalik vereanalüsaatorid ja röntgenaparaat. Vajaminevad meditsiiniseadmed ei erine olemasolevast tavapärasest varustusest.</p> <p>Teenuse osutamisel ei ole vajalik ööpäevaringne valmisolek, ravi alustamine toimub tavapärasel tööajal ning eluohtlike kõrvaltoimete esinemisel peab patsient kutsuma endale kiirabi või pöörduma lähimasse erakorralise meditsiini osakonda.</p> <p>Kõik eelpool mainitud teenuse osutajad on valmis koheselt teenust osutama, tegemist on juba kasutusel oleva ravimeetodiga reumatoidartriidi ja juveniilse artriidiga patsientide puhul, millel nüüd on uus näidustus.</p>	

<p><b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b></p>	
<p>8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?</p>	<p>Teenust on saanud 1 patsient</p>
<p>8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse</p>	<p>August 2017</p>
<p>8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes</p>	<p>1 patsient, kes on saanud totsilizumab-ravi 4 kuud</p>

8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Ida-Tallinna Keskhaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ravi on olnud ravimfirma poolt toetatud, tervishoiuteenust ei ole raviarvel kodeeritud.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ravi foonil ei ole esinenud haiguse ägenemist, on olnud võimalus langetada metüülprednisolooni annust ning ei ole esinenud ravitüsistusi.

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1 x kuus		
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	10	10	100
2. aasta	12	10	120
3. aasta	12	10	120
4. aasta	12	10	120
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>			
Eestis on ca 75 uut hiidrakulise arteriidi juhtu aastas. Kõrge aktiivsuse ja tüsistuste riskiga patsiente hinnanguliselt 10-20. Seega esimesel aastal vajab ravi 10 haiget ja edaspidi kuni 12 haiget. Ravi kestab minimaalselt 1 aasta, seetõttu ravivajadus püsib sama.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Reumatoloogia	30	
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Reumatoloogia	50	
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Reumatoloogia	10	
SA Pärnu Haigla	Reumatoloogia	10	

<b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele</b>	
<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>	<p>Totsilizumab-ravi monitoorimiseks lisanduvad teenused:</p> <p>3004 x 1 (Eriarsti korduv vastuvõtt)  66200 x 1 (Erütrotsüütide settekiirus)  66202 x 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga)  66106 x 2 (ASAT, ALAT)  66102 x 1 (Kreatiniin)  66112 x 1 (C-reaktiivne valk)</p>
<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>	<p>Alternatiivne tõenduspõhine raviteenus puudub. Olenemata tehtavast ravist lisanduvad haiguse monitoorimiseks:</p> <p>3004 x 1 (Eriarsti korduv vastuvõtt)  66200 x 1 (Erütrotsüütide settekiirus)  66202 x 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga)  66106 x 2 (ASAT, ALAT)  66102 x 1 (Kreatiniin)  66112 x 1 (C-reaktiivne valk)</p>
<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 välja asendamine teenuse osutamise kordades)</i></p>	<p>Uus teenus ei asenda olemasolevaid tervishoiuteenuseid.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Kuna tegemist on uue tervishoiuteenusega, on lisandunud ravijuhtude näol tegemist 100% uute ravijuhtudega. 1. aastal on oodatav teenuse osutamise kordade arv aastas 100.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><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></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse</i></p>	<p>Taotletava tervishoiuteenuse määramisel ei lisandu juurde muid tervishoiuteenuseid.</p> <p>Totsilizumab-ravi osutamisel väheneb haiguse aktiivsus, seega väheneb ka lisaravi vajadus ja haige jälgimise sagedus. Väheneb tõenäoliselt soodusravimitena välja kirjutatavate immunosuppressantide (metotreksaat, asatiopriin, hüdroksüklorokviin, tsüklosporiin) kasutus.</p>



<p><i>andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	
<p>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>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Tõenduspõhist alternatiivset raviviisi hiidrakulise arteriidi raviks ei ole.</p> <p>Praegu kasutatava kõrges annuses glükokortikosteroidravi puhul võib esineda rohkem haiguse ägenemisi, seega võib vaja minna sagedasemat patsiendi jälgimist ja arsti visiite koos ohutusanalüüsidega (eelpool mainitud raviefektiivsuse hindamiseks loetletud vereanalüüsid).</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Tõenduspõhist alternatiivset raviviisi hiidrakulise arteriidi raviks ei ole.</p> <p>GiACTA uuringu andmete alusel paraneb totsilizumabi kasutamisel patsiendi elukvaliteet, väheneb haiguse aktiivsus, haiguse ja ravi tüsistuste hulk, mis võiks omakorda vähendada patsiendi töövõimetuslehest kestvust ning vähendada ravi või haiguse tüsistustest tingitud täiendavat meditsiinikulu patsiendi kohta.<sup>1,17</sup></p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Tegemist on uue raviteenusega ning sellekohased andmed hetkel puuduvad.</p>

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

*Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, 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“*

Totsilizumabi 4-nädalase ravikuuri (RoActemra 162 mg süstelahus süstlis, 4 süstlit) hinnad on järgmised:

- Hulgimüügi ostuhind ■■■■ €
- Roche hind haiglale ■■■■ + 9% km = ■■■■ €
- Teise hulgimüüja hind haiglale ■■■■ + ■■■■ + 9% km = ■■■■ €

### 11.2. Tervishoiuökonoomilise analüüsi kokkuvõte

*Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiõhoidjaga kokkuvõtte ravimi*

*majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>8</sup>, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Tegemist on uue tervishoiuteenusega.

Alternatiivravi selle tervishoiu teenuse ja näidustuse puhul puudub.

Taotletava teenuse korral on 1 patsiendi aastane kulu ■■■■■ € (1 ravikuuri maksumus ■■■■■ €; aastane ravikuuride arv 10).

Kui prognoositav teenuse osutamise arv esimesel aastal on 100, on aastane kogukulu ■■■■■ €. Järgnevatel aastatel (teenuse osutamisel 120 korda aastas) oleks kogukulu ■■■■■ €.

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse 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) võidakse 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>
Ühendkuningriik (NICE)	Detsember 2017	Ravimi müügiloa hoidja on esitanud NICE-le kulutõhususe hinnangu, mille publikatsioone on oodata 25.04.2018  Esialgse analüüsi tulemused on järgnevad. Ravimi täiendkulu tõhususe määr võrreldes prednisolooniga jäi suurusjärku 26 914 £ (ITT populatsioonil), 35 766 £ (ravi naiivsetel) ja 21 000 £ (relapseerunud/refraktaarsetel patsientidel). Võidetud tervisetulem totsilizumab-ravi korral 0,45 QALY-t.  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10172/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10172/documents</a>
Kanada (pCODR)		Rahastustaotlus koos kulutõhususe hinnanguga on ravimi müügiloa hoidja poolt esitatud 3Q 2017. Publikatsioone on oodata 1Q 2018.  <a href="https://www.cadth.ca/tocilizumab-29">https://www.cadth.ca/tocilizumab-29</a>

### 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 osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;*

<sup>8</sup> [https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Ravimid/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

- 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.

Taotleme teenuse lisamist Haigekassa raviteenuste hinnakirja, kuna teenuse kõrge hinna tõttu ei suuda patsiendid selle ravi eest ise tasuda.

## 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>	Ei ole tõenäoline, kuna ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes ning raviotsused tehakse reumatoloogilise konsiiliumi korras.
--	---

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>	Ei ole tõenäoline, kuna ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes ning raviotsused tehakse reumatoloogilise konsiiliumi korras.
--	---

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>	Ei oma mõju ravitulemusele.
---	-----------------------------

12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
--	-----

12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused  
*Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.*

Ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes ning raviotsused tehakse reumatoloogilise konsiiliumi korras.

## 13. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:*

*Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.*

*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.*

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

1. Stone JH, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2017;377:317-28. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613849>
2. Emilie D, et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. Hum Immunol 1994;39:17-24.

[https://doi.org/10.1016/0198-8859\(94\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0198-8859(94)90096-5)

3. Roche NE, et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1286-94.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780360913/full>
4. Hernandez-Rodriguez J, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:294-301.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh058>
5. van der Geest KS, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1397-402.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu526>
6. Yokota S, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2014;41:759-67.  
<https://doi.org/10.3899/jrheum.130690>
7. Iking-Konert C, et al. ROUTINE- a prospective, multicenter, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:624-635.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev372>
8. Mihara M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors for other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol* 2005;5:1731-40.  
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.05.010>
9. Neshar G, et al. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: 2016 Update. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7(4):e0035. doi:10.5041/RMMJ.10262.  
<http://europepmc.org/articles/PMC5101009>
10. Guida A, et al. The thromboembolic risk in giant cell arteritis: A critical review of the literature. *International Journal of Rheumatology* 2014, Article ID 806402, 7 pages, 2014.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/806402>
11. Chandran AK, et al. The Incidence of Giant Cell Arteritis in Olmsted County Minnesota, Over a Sixty Year Period 1950 – 2009. *Scand J Rheumatol.* 2015 May;44(3):215–218.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431922>
12. Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Giant Cell Arteritis. *Arthritis and Rheumatism* 1990;33(8):1122–1128.  
doi:10.1002/art.1780330810  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780330810/full>
13. Mukthyar C, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-323.  
<http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/68/3/318.full.pdf>
14. Dasgupta B, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology* 2010;49:1594-1597.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq039a>
15. Villiger PM, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell

arteritis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016;387: 1921–27.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00560-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00560-2)

16. Salvarani C, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2012;51(1):151-156.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker296>
17. Strand V, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Giant Cell Arteritis Treated with Tocilizumab in a Randomized Controlled Phase 3 Trial. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract number 892.  
<http://acrabstracts.org/abstract/health-related-quality-of-life-in-patients-with-giant-cell-arteritis-treated-with-tocilizumab-in-a-randomized-controlled-phase-3-trial/>
18. Stone JH, et al. Optimal dose of tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis: efficacy, safety, and exposure-efficacy analysis from GIACTA. Annals of the Rheumatic Diseases 2017, 76 (Suppl 2) 107-108. 2017 EULAR Congress presentation.  
<http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/?view=1&searchfor=Optimal%20dose%20of%20tocilizumab%20for%20the%20treatment%20of%20giant%20cell%20arteritis:%20efficacy,%20safety,%20and%20exposure-efficacy%20analysis%20from%20GIACTA&c=a&item=2017OP0131>
19. RoActemra (tocilizumab) ravimi omaduste kokkuvõte  
<http://ravimiregister.ravimiamet.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>

Taotluse esitamise kuupäev	28.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Sandra Tälli Allkirjastatud digitaalselt.
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>	-