

## 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 Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel 7319562
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	Marju Hein
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	7319662
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	marju.hein@kliinikum.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>	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Ravikuur rekombinantse von Willebrandi faktori kontsentraadiga, 650 toimeühikut (TÜ).
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 checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)	

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

- 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.*

Taotletakse uue teenuse – ravi rekombinantse von Willebrandi faktori kontsentradiiga, 650 toimeühikut – lisamist tervishoiuteenuste nimekirja. Taotletava teenuse eesmärgiks on tagada veritsuse profülaktika ja ravi von Willebrandi tõvega patsientidele, kes ei talu plasmapõhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentraati, aga ka olukorras, kus eelpoolnimetatud ravim tõstab liigselt VIII hüübimisfaktori taset, mis põhjustab tromboosiriski.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p><b>NB!</b> Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Tervishoiuteenus on näidustatud von Willebrandi tõvega patsientidele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. kes ei talu ravimeid, mis sisaldavad plasma</li> <li>põhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentraati</li> <li>2. kellel on oht von Willebrand faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentradiiga liiga kõrge VIII hüübimisfaktori taseme tekkeks, mis põhjustab tromboosiriski</li> </ol>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>D68.0</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Von Willebrandi tõbi (VWt) on kõige sagedamini esinev pärilik veritsushaigus, mis kandub edasi autosomaalsel teel. Kliiniliselt väljendunud haigust esineb 1 : 10 000 inimese kohta. Rassilisi ega</p>	

<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“

etnilisi seoseid ei ole.

VWt on põhjustatud von Willebrandi faktori (VWF) kvantitatiivsest või kvalitatiivsest puudulikkusest. Eristatakse haiguse 3 tüüpi: tüüp 1 – osaline kvantitatiivne VWF puudulikkus, tüüp 2 (alatüübid 2A, 2B, 2M, 2N) – kvalitatiivne VWF puudulikkus, tüüp 3 – täielik kvantitatiivne VWF puudulikkus ehk raske haigusvorm. Viimane moodustab ~5% kõigist vWt juhtudest<sup>1</sup>.

VWF on hüübimisvalk, mis osaleb primaarses hemostaasis - trombotsüütide adhesioonis ja agregatsioonis. Samas on VWF väga oluline ka sekundaarses hemostaasis stabiliseerides VIII hüübimisfaktorit sellega seostudes ning takistades hüübimisvalgu kiiret lagundamist. Väga madala VWF sisaldusega inimeste veres on VIII faktori tase samuti väga madal, nii nagu raske hemofiilia korral ja esineb suur veritsusrisk.

Enamus VWt juhud on kerged. Kliinilises pildis on iseloomulikud ninaveritsused, igemete veritsus, nahaalused verevalumid, vererohked menstruatsioonid. Veritsus võib tekkida traumade ja kirurgiliste protseduuride järgselt. Veritsusrisk suureneb aspiriini ja teiste vere hüübimist pärssivate ravimite tarvitamisel. Raseduse ajal VWF tase veres enamasti tõuseb, kuid sünnitus võib kulgeda suurenenud verekaotusega.

VWF osalise kvantitatiivse ja kvalitatiivse puudulikkusega inimeste eluiga ei ole lühenenud.

Raske haigusvormi korral esinevad invaliidistumist põhjustavad liigese- ja lihasesisesed verejooksud, rasked hemorraagiad, mis võivad ilma ravita lõppeda surmaga.

Veritsuste raviks ja profülaktikaks kasutatakse desmopressiini, millega stimuleeritakse endogeenset hemostaasi - manustamise järgselt tõuseb VWF tase veres 3-5 korda. Desmopressiin toimib piisavalt tüüp 1 ja osade tüüp 2 VWt juhtudel. Tüüp 3, 2B ja lisaks kõigil teistel juhtudel, kus desmopressiini efekt on puudulik, kasutatakse plasmapõhist VWF + FVIII kontsentraati. Raskete veritsuste ja suurte operatsioonide korral on piisava VWF taseme saavutamiseks vajalik manustada suhteliselt lühikeste intervallidega suuri faktorikontsentraadi annuseid. Kuna FVIII püsib veres kauem kui VWF, lisaks toodetakse ka endogeenselt VIII hüübimisfaktorit, siis hakkab selle tase tõusma põhjustades suurenenud tromboosiriski<sup>2</sup>. Antud olukorda saab vältida, kasutades puhast VWF kontsentraati<sup>3</sup>. Ravi läbiviimisel lähtutakse laboratoorsetest näitajatest - VWF:RC<sub>0</sub> ja FVIII:C.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising 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).*

Rekombinantse VWF (alfavonikog; Veyvondi) kliinilist ohutuse, efektiivsuse ja farmakokineetiliste omaduste andmeid hinnati 3 lõpule viidud uuringus (070701, 071001 ja 071101), mis hõlmasid VWt-ga patsiente. Kliinilise arenguprogrammi ajal manustati Veyvondi't (alfavonikog) kokku 92 uuritavale (80 uuritavat VWt-ga).<sup>4</sup> Alljärgnevalt on uuringuid täpsemalt käsitletud.

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuring 070701 (NCT00816660)<sup>5</sup> oli prospektiivne kontrollitud ravivahetusega 1 faasi uuring, mille eesmärgiks oli kindlaks teha rVWF ohutus, talutavus ja farmakokineetika manustamisel fikseeritud suhtes (1,3:1) koos FVIII-ga 3. tüübi või raske 1. tüübi või 2A tüübi VVt-ga patsientidele. Uuringusse kaasati 33 patsienti, kellest randomiseerit 26 patsienti, neist 25 sai ravi. Neist omakorda 3 katkestas ravi ja ülejäänud 22-st patsiendist kolme, kellel oli tegemist rVWF vastaste antikehadega, ei kaasatud farmokokineetika analüüsi. Ohutuse analüüsi kaasati kõik 32 patsienti, kes raid ravi rVWF-rFVIII-ga.</p> <p>Uuringus oli 2 kohorti: väikese annuse kohort ja farmakokineetika (ravivahetuse) kohort. Patsientide demograafilised andmed on esitatud allolevas tabelis:</p> <p><b>Table 2. Summary of demographic characteristics</b></p> <table border="1" data-bbox="778 813 1474 1104"> <thead> <tr> <th>Dose group*</th> <th>VWD type†</th> <th>N</th> <th>Gender, F/M</th> <th>Median age, y (range)</th> <th>Median weight, kg (range)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">50 IU (PK crossover)</td> <td>Type 3</td> <td>22‡</td> <td>11/11</td> <td>33 (18-60)</td> <td>74.8 (43.8-154.4)</td> </tr> <tr> <td>Severe type 1</td> <td>3</td> <td>2/1</td> <td>25 (19-47)</td> <td>82.1 (70.4-130.4)</td> </tr> <tr> <td>20 IU</td> <td>Type 3</td> <td>5</td> <td>0/5</td> <td>34 (19-55)</td> <td>79 (64-131.4)</td> </tr> <tr> <td>7.5 IU</td> <td>Type 3</td> <td>5</td> <td>2/3</td> <td>26 (21-39)</td> <td>86.2 (52-135.4)</td> </tr> <tr> <td>2 IU</td> <td>Type 3</td> <td>3</td> <td>1/2</td> <td>38 (26-44)</td> <td>130 (101.5-144.8)</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td></td> <td><b>32</b></td> <td><b>15/17</b></td> <td><b>33 (18-60)</b></td> <td><b>81.1 (43.8-144.8)</b></td> </tr> </tbody> </table>	Dose group*	VWD type†	N	Gender, F/M	Median age, y (range)	Median weight, kg (range)	50 IU (PK crossover)	Type 3	22‡	11/11	33 (18-60)	74.8 (43.8-154.4)	Severe type 1	3	2/1	25 (19-47)	82.1 (70.4-130.4)	20 IU	Type 3	5	0/5	34 (19-55)	79 (64-131.4)	7.5 IU	Type 3	5	2/3	26 (21-39)	86.2 (52-135.4)	2 IU	Type 3	3	1/2	38 (26-44)	130 (101.5-144.8)	<b>Total</b>		<b>32</b>	<b>15/17</b>	<b>33 (18-60)</b>	<b>81.1 (43.8-144.8)</b>
Dose group*	VWD type†	N	Gender, F/M	Median age, y (range)	Median weight, kg (range)																																					
50 IU (PK crossover)	Type 3	22‡	11/11	33 (18-60)	74.8 (43.8-154.4)																																					
	Severe type 1	3	2/1	25 (19-47)	82.1 (70.4-130.4)																																					
20 IU	Type 3	5	0/5	34 (19-55)	79 (64-131.4)																																					
7.5 IU	Type 3	5	2/3	26 (21-39)	86.2 (52-135.4)																																					
2 IU	Type 3	3	1/2	38 (26-44)	130 (101.5-144.8)																																					
<b>Total</b>		<b>32</b>	<b>15/17</b>	<b>33 (18-60)</b>	<b>81.1 (43.8-144.8)</b>																																					
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Väikese annuse kohordis said patsiendid ühekordselt kas 2, 7,5 või 20 TÛ/kg VWF:RCo koos FVIII:C-ga suhtes 1,3:1. Pärast väiksemate annuste ohutuse ja talutavuse tõendamist manustati farmakokineetika kohordi patsientidele 50 TÛ/kg VWF:RCo koos FVIII:C-ga suhtes 1,3:1.</p> <p>Farmakokineetika kohordis said patsiendid ravivahetuse kavandiga uuringus juhuslikus järjekorras pärast 8-päevast väljauhteperioodi ühekordselt rVWF-rFVIII (50 TÛ/kg VWF:RCo koos 38.5 TÛ/kg FVIII:C) ning seejärel plasmapõhist pdVWF-pdFVIII (50 TÛ/kg VWF: RCo ja 25 TÛ/kg FVIII:C).</p>																																									
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Vt 4.2.2</p>																																									
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Tegemist oli ühekordse manustamisega lühiaegse uuringuga.</p>																																									
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja  <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Tõendada rVWF-rFVIII lühiaegne talutavus ja ohutus erinevate annuste ühekordse manustamise järgselt.</p>																																									
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Ohutusandmete hindamine näitas, et rVWF-rFVIII on VVt-ga patsientidel hästi talutav. VWF või FVIII vastaste inhibiitorite teket rVWF-rFVIII või pdVWFpdFVIII manustamise järgselt ei täheldatud. Kliiniliste ja subkliiniliste näitajate hindamisel ei</p>																																									

	ilmnenud tromboosile viitavaid nähte või sümptome. Tõsiseid kõrvaltoimeid kummagi ravimi tüübi kasutamisel ei esinenud.																																																																																																																																																																																		
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Farmakokineetika võrdlus pdVWF/FVIII-ga. VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:CB, FVIII farmakokineetilised näitajad ja VWF multimeerne koostis.																																																																																																																																																																																		
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Farmakokineetika tulemused 3. tüüpi VWt patsientidel on kokku võetud allolevas tabelis:</p> <p><b>Table 3. Summary of PK analysis in patients with type 3 VWD</b></p> <table border="1" data-bbox="778 555 1481 1615"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter Product</th> <th rowspan="2">N*</th> <th colspan="3">Mean (SD)</th> </tr> <tr> <th>VWF:RCo</th> <th>VWF:Ag</th> <th>FVIII:C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>AUC<sub>0-∞</sub></b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>1459.0 (475.3)</td> <td>2278.8 (714.8)</td> <td>5343.5 (2519.9)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>1164.6 (527.4)</td> <td>2254.6 (1065.3)</td> <td>3312.1 (1414.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>C<sub>max</sub></b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>79.0 (22.0)</td> <td>80.0 (13.7)</td> <td>94.8 (24.0)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>88.5 (32.8)</td> <td>126.7 (32.3)</td> <td>70.7 (17.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>T<sub>max</sub></b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>0.8 (0.6)</td> <td>1.4 (2.0)</td> <td>15.7 (11.4)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>0.6 (0.1)</td> <td>0.6 (0.1)</td> <td>8.8 (8.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>IR (in vivo)</b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>1.7 (0.7)</td> <td>2.2 (0.7)</td> <td>2.3 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>1.6 (0.6)</td> <td>1.9 (0.4)</td> <td>2.9 (0.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>MRT</b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>23.6 (9.7)</td> <td>33.4 (11.4)</td> <td>38.5 (13.0)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>18.8 (6.1)</td> <td>22.1 (5.5)</td> <td>32.58 (7.58)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Noncompartmental</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>half-life</b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>16.4 (6.7)</td> <td>23.2 (7.9)</td> <td>26.7 (9.0)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>13.0 (4.2)</td> <td>15.3 (3.8)</td> <td>22.6 (5.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>T<sub>1/2</sub></b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>16</td> <td>16.3 (7.1)</td> <td>25.5 (6.7)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>14.4 (6.7)</td> <td>17.9 (3.5)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>CI</b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>4.1 (3.1)</td> <td>2.2 (2.5)</td> <td>2.6 (7.5)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>5.2 (1.5)</td> <td>3.4 (0.9)</td> <td>0.9 (0.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>AUC per dose-kg</b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>31.3 (13.4)</td> <td>38.1 (15.4)</td> <td>126.7 (193.3)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>20.5 (5.6)</td> <td>49.9 (17.6)</td> <td>27.1 (10.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>V<sub>ss</sub></b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>75.9 (22.0)</td> <td>55.4 (17.7)</td> <td>32.6 (9.7)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>96.3 (35.4)</td> <td>71.3 (15.6)</td> <td>27.4 (8.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Dose-kg</b></td> </tr> <tr> <td>rVWF-rFVIII</td> <td>17</td> <td>47.2 (7.5)</td> <td>60.2 (9.6)</td> <td>5.8 (17.7)</td> </tr> <tr> <td>pdVWF-pdFVIII</td> <td>15</td> <td>56.4 (18.6)</td> <td>46.6 (19.3)</td> <td>125.6 (49.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>VWF aktiivsus (A) ja VWF antigeeni sisaldus (B) ning FVIII sisaldus (C) olid rVWF-rFVIII manustamise järgselt suuremad, kui pdVWF-pdFVIII manustamise järgselt:</p>	Parameter Product	N*	Mean (SD)			VWF:RCo	VWF:Ag	FVIII:C	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>					rVWF-rFVIII	17	1459.0 (475.3)	2278.8 (714.8)	5343.5 (2519.9)	pdVWF-pdFVIII	15	1164.6 (527.4)	2254.6 (1065.3)	3312.1 (1414.6)	<b>C<sub>max</sub></b>					rVWF-rFVIII	17	79.0 (22.0)	80.0 (13.7)	94.8 (24.0)	pdVWF-pdFVIII	15	88.5 (32.8)	126.7 (32.3)	70.7 (17.0)	<b>T<sub>max</sub></b>					rVWF-rFVIII	17	0.8 (0.6)	1.4 (2.0)	15.7 (11.4)	pdVWF-pdFVIII	15	0.6 (0.1)	0.6 (0.1)	8.8 (8.9)	<b>IR (in vivo)</b>					rVWF-rFVIII	17	1.7 (0.7)	2.2 (0.7)	2.3 (0.6)	pdVWF-pdFVIII	15	1.6 (0.6)	1.9 (0.4)	2.9 (0.8)	<b>MRT</b>					rVWF-rFVIII	17	23.6 (9.7)	33.4 (11.4)	38.5 (13.0)	pdVWF-pdFVIII	15	18.8 (6.1)	22.1 (5.5)	32.58 (7.58)	<b>Noncompartmental</b>					<b>half-life</b>					rVWF-rFVIII	17	16.4 (6.7)	23.2 (7.9)	26.7 (9.0)	pdVWF-pdFVIII	15	13.0 (4.2)	15.3 (3.8)	22.6 (5.3)	<b>T<sub>1/2</sub></b>					rVWF-rFVIII	16	16.3 (7.1)	25.5 (6.7)	—	pdVWF-pdFVIII	15	14.4 (6.7)	17.9 (3.5)	—	<b>CI</b>					rVWF-rFVIII	17	4.1 (3.1)	2.2 (2.5)	2.6 (7.5)	pdVWF-pdFVIII	15	5.2 (1.5)	3.4 (0.9)	0.9 (0.4)	<b>AUC per dose-kg</b>					rVWF-rFVIII	17	31.3 (13.4)	38.1 (15.4)	126.7 (193.3)	pdVWF-pdFVIII	15	20.5 (5.6)	49.9 (17.6)	27.1 (10.6)	<b>V<sub>ss</sub></b>					rVWF-rFVIII	17	75.9 (22.0)	55.4 (17.7)	32.6 (9.7)	pdVWF-pdFVIII	15	96.3 (35.4)	71.3 (15.6)	27.4 (8.4)	<b>Dose-kg</b>					rVWF-rFVIII	17	47.2 (7.5)	60.2 (9.6)	5.8 (17.7)	pdVWF-pdFVIII	15	56.4 (18.6)	46.6 (19.3)	125.6 (49.0)
Parameter Product	N*			Mean (SD)																																																																																																																																																																															
		VWF:RCo	VWF:Ag	FVIII:C																																																																																																																																																																															
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	1459.0 (475.3)	2278.8 (714.8)	5343.5 (2519.9)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	1164.6 (527.4)	2254.6 (1065.3)	3312.1 (1414.6)																																																																																																																																																																															
<b>C<sub>max</sub></b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	79.0 (22.0)	80.0 (13.7)	94.8 (24.0)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	88.5 (32.8)	126.7 (32.3)	70.7 (17.0)																																																																																																																																																																															
<b>T<sub>max</sub></b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	0.8 (0.6)	1.4 (2.0)	15.7 (11.4)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	0.6 (0.1)	0.6 (0.1)	8.8 (8.9)																																																																																																																																																																															
<b>IR (in vivo)</b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	1.7 (0.7)	2.2 (0.7)	2.3 (0.6)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	1.6 (0.6)	1.9 (0.4)	2.9 (0.8)																																																																																																																																																																															
<b>MRT</b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	23.6 (9.7)	33.4 (11.4)	38.5 (13.0)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	18.8 (6.1)	22.1 (5.5)	32.58 (7.58)																																																																																																																																																																															
<b>Noncompartmental</b>																																																																																																																																																																																			
<b>half-life</b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	16.4 (6.7)	23.2 (7.9)	26.7 (9.0)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	13.0 (4.2)	15.3 (3.8)	22.6 (5.3)																																																																																																																																																																															
<b>T<sub>1/2</sub></b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	16	16.3 (7.1)	25.5 (6.7)	—																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	14.4 (6.7)	17.9 (3.5)	—																																																																																																																																																																															
<b>CI</b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	4.1 (3.1)	2.2 (2.5)	2.6 (7.5)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	5.2 (1.5)	3.4 (0.9)	0.9 (0.4)																																																																																																																																																																															
<b>AUC per dose-kg</b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	31.3 (13.4)	38.1 (15.4)	126.7 (193.3)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	20.5 (5.6)	49.9 (17.6)	27.1 (10.6)																																																																																																																																																																															
<b>V<sub>ss</sub></b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	75.9 (22.0)	55.4 (17.7)	32.6 (9.7)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	96.3 (35.4)	71.3 (15.6)	27.4 (8.4)																																																																																																																																																																															
<b>Dose-kg</b>																																																																																																																																																																																			
rVWF-rFVIII	17	47.2 (7.5)	60.2 (9.6)	5.8 (17.7)																																																																																																																																																																															
pdVWF-pdFVIII	15	56.4 (18.6)	46.6 (19.3)	125.6 (49.0)																																																																																																																																																																															

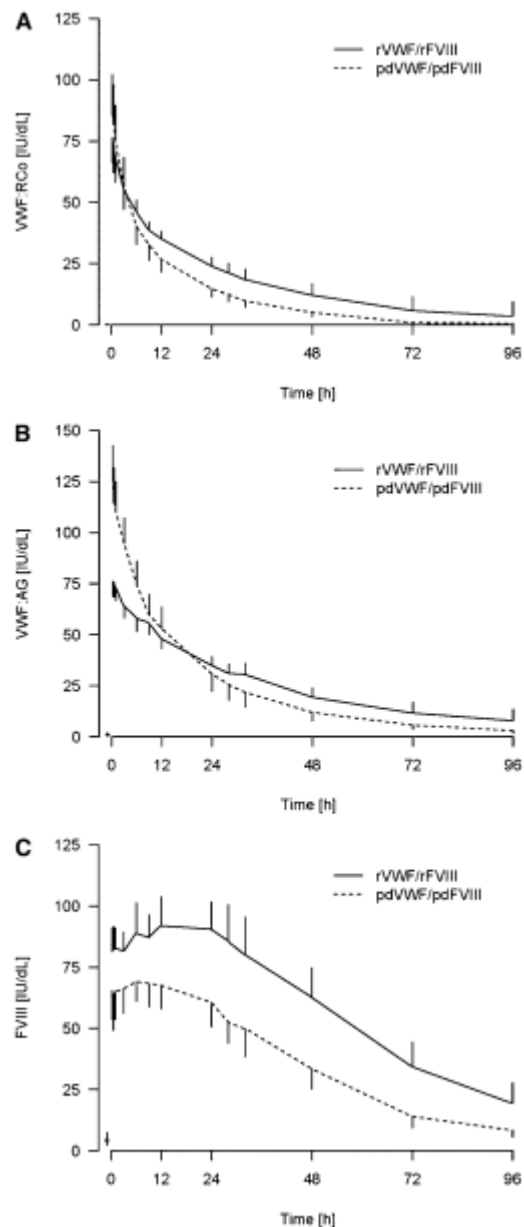
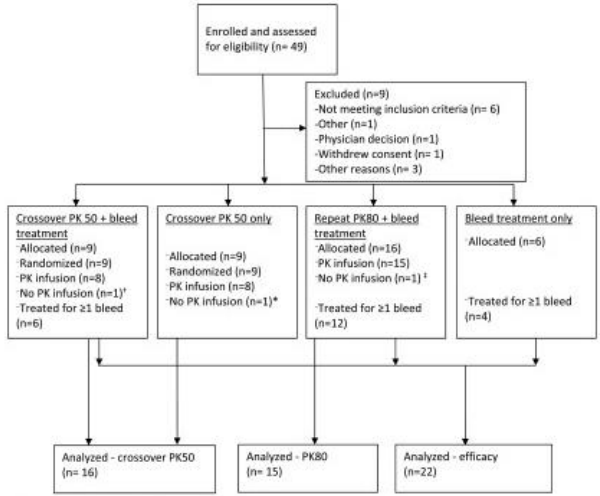
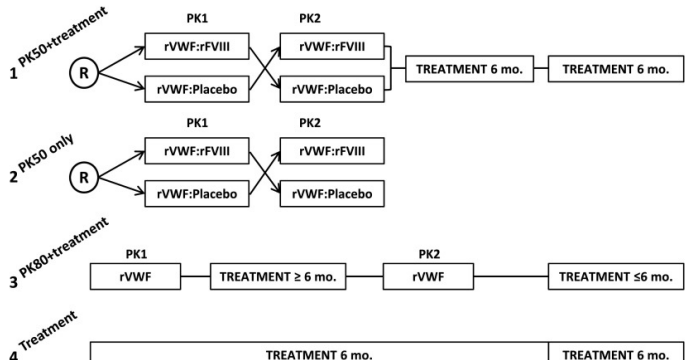


Figure 1. VWF:RCO, VWF:Ag, and FVIII:C over time after administration of rVWF-rFVIII vs pdVWF-pdFVIII.

VWF multimeerid lagunesid rVWF kasutamisel aeglasemalt, kui pdVWF kasutamisel. Ülisuuri multimeere pdVWF kasutamisel ei täheldatud. Kokkuvõttes kinnitas uuring, et rVWF faktori eraldimanustamine pärast FVIII sisalduse terapeutilise taseme saavutamist on ohutu ja hästi talutav.

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  
*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

Uuring 071001 (NCT01410227)<sup>6</sup> oli prospektiivne randomiseeritud III faasi uuring, mille eesmärgiks oli teha kindlaks rVWF-rFVIII ja rVWF efektiivsus, ohutus ja farmakokineetika raske VWT-ga patsientide vajaduspõhise ravi korral. Uuringusse kaasati 4 rühma kokku 49 patsienti, kellest rVWF sai 37 patsienti, ja kellel hinnati nii farmakokineetilisi näitajaid kui ka

	<p>efektiivsust verejooksude ravis (vajaduspõhine ravi 6 kuu vältel). Patsientide voogidiagramm uuringus on esitatud alloleval joonisel:</p>  <p>* Discontinued (unable to meet scheduled visits).  † Subject started oral cavity sanitation under large doses of FVIII.  ‡ Discontinued prior to infusion (withdrew consent).</p> <p>Mees- ja naissoost patsientide arv oli enam-vähem võrdne (45,9% mehi ja 54,1% naisi), mediaanvanus oli 37 eluaastat (vahemik 18-64 eluaastat).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Kerge või mõõduka verejooksu (ninaverejooks, suuõõne verejooks, menorraagia) korral oli rVWF annus 40-60 TÜ/kg ühekordselt ning raske verejooksu (raske ninaverejooks, raske menorraagia, seedetrakti verejooks, kesknärvisüsteemi trauma, hemartroos, posttraumaatiline verejooks) korral oli annus kuni 80 TÜ/kg iga 8-12 tunni järel 3-7 päeva vältel. rVWF esimene annus manustati koos rFVIII-ga suhtes 1.3:1 ± 0.2 VWF:RCo/FVIII:C, et tagada kohene FVIII:C hemostaatiline tase, edasi manustati ainult rFVIII, kui FVIII:C terapeutiline tase oli säilinud.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Võrdlusravi uuringus ei olnud.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Vajaduspõhise ravi efektiivsust hinnati kokku 12 kuu vältel:</p> 
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja  <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli verejooksuepisoodide kontrolli määr, mis oli määratletud kui patsientide arv, kellel keskmine</p>

	hemostaatilise efektiivsuse hindamise skoor oli <2,5 (4-astmelise hindamiskaala kasutamisel: suurepärase (=1), hea (=2), mõõdukas (=3), puudus (4)).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Efektiivsuse suhtes hinnati kokku 192 rVWF-iga ravitud verejooksuepisoodi (122 kerget, 61 mõõdukat, 7 rasket, 2 teadmata raskusastmega), kasutades eespoolnimetatud 4-astmelist skaalat. Kõikide verejooksude ravi oli edukas, üldine ravi edukuse määr patsiendi tasemel oli 100% (n = 22; Clopper-Pearson test, 90% CI: 87.3-100.0).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravitud verejooksuepisoodide arv, mille efektiivsus oli hinnatud kas suurepäraseks või heaks ning verejooksu kontrollimiseks vajalik infusioonide arv ja rVWF/rFVIII või rVWF ühikute arv.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kõigi 192 verejooksu ravi (100%; Clopper-Pearson test, 95% CI: 98.1-100.0%) hinnati kas suurepäraseks (96,9%, 186/192) või heaks (3,1%, 6/192). Väikeste verejooksude korral hinnati ravi suurepäraseks 97,5% juhtudest (119/122) ja mõõdukate verejooksude korral 96,7% juhtudest (59/61). Rasketest verejooksudest hinnati ravi suurepäraseks 85,7% juhtudest (6/7; 3 liigeseverejooksu ja 3 seedetrakti verejooksu) ning 1 raske verejooksu (nina-neelu verejooks) ravi hinnati heaks. Ühest infusioonist piisas 157 verejooksu raviks (81,8%; mediaan 1; vahemik 1-4 infusiooni). Raskete verejooksude korral oli infusioonide mediaan 2 (vahemik 1-3). rVWF ja rFVIII mediaanannus ühe verejooksu episoodi kohta oli vastavalt 46,5 TÛ/kg VWF:RCo ja 33,6 TÛ/kg. Oodatult oli raskete verejooksude kontrollimiseks vajalik rVWF annus enamasti suurem, samas piisas ühe raske seedetrakti verejooksu kontrollimiseks rVWF:rFVIII ühekordsest infusioonist annuses 57,5 TÛ/kg VWF:RCo ja 41,5 TÛ/kg rFVIII. Kokkuvõttes näitas uuring, et rVWF:rFVIII oli raske VVt-ga patsientidel hemostaatiliselt efektiivne ja ohutu väga erinevate kliiniliste verejooksude vajaduspõhises ravis. Tõsiasi, et enamuse verejooksude korral piisas ühekordsest manustamisest, võib olla seotud ülisuurete multimeeride suurema sisaldusega rVWF-s võrrelduna plasmapõhise VWF:RCo-ga. Endogeense FVIII taseme püsiv stabiliseerimine võib elimineerida rFVIII täiendava manustamise, kui vajatakse rVWF mitut infusiooni.



<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuring 071101 (NCT02283268)<sup>7</sup> oli prospektiivne avatud kontrollita III faasi uuring, mille eesmärgiks oli teha kindlaks rVWF efektiivsus ja ohutus (manustamisel koos rFVIII-ga või ilma) raske VVt-ga patsientide profülaktilise ravi korral enne kirurgilisi operatsioone.</p> <p>Uuringusse kaasati 15 patsienti (vanuses <math>\geq 18</math> eluaasta), kellel oli tegemist mistahes tüübi raske VVt-ga, ja kellel oli kavas plaaniline operatsioon.</p> <p>Patsientide algtaseme demograafilised näitajad on kokku võetud allolevas tabelis:</p> <p><b>Table 3 Patient demographics and baseline clinical characteristics</b></p> <table border="1" data-bbox="774 638 1476 1444"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Total (N = 15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sex, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Male</td> <td>7 (46.7)</td> </tr> <tr> <td>  Female</td> <td>8 (53.3)</td> </tr> <tr> <td>Age, median (range), years</td> <td>40 (20–70)</td> </tr> <tr> <td>Weight, median (range), kg</td> <td>73.5 (52–127.2)</td> </tr> <tr> <td>BMI, median (range), kg m<sup>-2</sup></td> <td>25.6 (17.1–38)</td> </tr> <tr> <td>VWD type, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  1</td> <td>3 (20)</td> </tr> <tr> <td>  2A</td> <td>2 (13.3)</td> </tr> <tr> <td>  2B</td> <td>1 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>  2M</td> <td>1 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>  3</td> <td>8 (53.3)</td> </tr> <tr> <td>FVIII:C, mean (SD), IU dL<sup>-1</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  All VWD types (N = 15)</td> <td>16.4 (19.9)</td> </tr> <tr> <td>  Type 1 VWD (n = 3)</td> <td>17 (4)</td> </tr> <tr> <td>  Type 2A VWD (n = 2)</td> <td>34.5 (23.3)</td> </tr> <tr> <td>  Type 2B VWD (n = 1)</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>  Type 2M VWD (n = 1)</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>  Type 3 VWD (n = 8)*</td> <td>3.0 (1.5)</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) VWF:RCo, IU dL<sup>-1</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  All VWD types (N = 14)</td> <td>10.6 (13.3)</td> </tr> <tr> <td>  Type 1 VWD (n = 3)</td> <td>14.3 (3.1)</td> </tr> <tr> <td>  Type 2A VWD (n = 2)</td> <td>29.0 (26.9)</td> </tr> <tr> <td>  Type 2B VWD (n = 1)</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>  Type 2M VWD (n = 1)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>  Type 3 VWD (n = 7)*</td> <td>1.7 (4.5)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Total (N = 15)	Sex, n (%)		Male	7 (46.7)	Female	8 (53.3)	Age, median (range), years	40 (20–70)	Weight, median (range), kg	73.5 (52–127.2)	BMI, median (range), kg m <sup>-2</sup>	25.6 (17.1–38)	VWD type, n (%)		1	3 (20)	2A	2 (13.3)	2B	1 (6.7)	2M	1 (6.7)	3	8 (53.3)	FVIII:C, mean (SD), IU dL <sup>-1</sup>		All VWD types (N = 15)	16.4 (19.9)	Type 1 VWD (n = 3)	17 (4)	Type 2A VWD (n = 2)	34.5 (23.3)	Type 2B VWD (n = 1)	36	Type 2M VWD (n = 1)	66	Type 3 VWD (n = 8)*	3.0 (1.5)	Mean (SD) VWF:RCo, IU dL <sup>-1</sup>		All VWD types (N = 14)	10.6 (13.3)	Type 1 VWD (n = 3)	14.3 (3.1)	Type 2A VWD (n = 2)	29.0 (26.9)	Type 2B VWD (n = 1)	23	Type 2M VWD (n = 1)	13	Type 3 VWD (n = 7)*	1.7 (4.5)
Characteristic	Total (N = 15)																																																						
Sex, n (%)																																																							
Male	7 (46.7)																																																						
Female	8 (53.3)																																																						
Age, median (range), years	40 (20–70)																																																						
Weight, median (range), kg	73.5 (52–127.2)																																																						
BMI, median (range), kg m <sup>-2</sup>	25.6 (17.1–38)																																																						
VWD type, n (%)																																																							
1	3 (20)																																																						
2A	2 (13.3)																																																						
2B	1 (6.7)																																																						
2M	1 (6.7)																																																						
3	8 (53.3)																																																						
FVIII:C, mean (SD), IU dL <sup>-1</sup>																																																							
All VWD types (N = 15)	16.4 (19.9)																																																						
Type 1 VWD (n = 3)	17 (4)																																																						
Type 2A VWD (n = 2)	34.5 (23.3)																																																						
Type 2B VWD (n = 1)	36																																																						
Type 2M VWD (n = 1)	66																																																						
Type 3 VWD (n = 8)*	3.0 (1.5)																																																						
Mean (SD) VWF:RCo, IU dL <sup>-1</sup>																																																							
All VWD types (N = 14)	10.6 (13.3)																																																						
Type 1 VWD (n = 3)	14.3 (3.1)																																																						
Type 2A VWD (n = 2)	29.0 (26.9)																																																						
Type 2B VWD (n = 1)	23																																																						
Type 2M VWD (n = 1)	13																																																						
Type 3 VWD (n = 7)*	1.7 (4.5)																																																						
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>12–24 h enne operatsiooni manustati intravenoosselt rVWF 40–60 TÛ/kg ja VWF:RCo, et endogeense FVIII:C sisaldus suureneks <math>\geq 30</math> TÛ/dL (väikeste/suuõõne operatsioonide korral; n=5) või <math>\geq 60</math> TÛ/dL (suurte operatsioonide korral; n=10), mida kontrolliti 3h enne plaanitava operatsiooni alustamist. Kui soovitud FVIII:C väärtused oli saavutatud, manustati 1–2 h enne operatsiooni alustamist ainult rVWF, et saavutada VWF soovitud eesmärgväärtused. Kui FVIII:C eesmärgväärtusi ei olnud saavutatud, manustati 1–2 h enne operatsiooni alustamist rVWF koos rekombinantse rFVIII-ga, et saavutada soovitud väärtused. Operatsiooniaegsed ja postoperatiivsed rVWF annused olid individualiseeritud, et säilitada minimaalsed</p>																																																						

	eesmärkväärtused vastavalt uuringueelse FK/FD profiili määramise tulemustele ning operatsiooni kestvusele ja verejooksuohule. Operatsiooni järgselt jälgiti patsiente 14 päeva vältel ning säilitati VWF:RCo ja FVIII:C minimaalsed eesmärkväärtused.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusravi uuringus ei kasutatud.
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuringu kestvus oli 14 päeva (koos uuringueelse FK/FD profiili määramisega ~60 päeva).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Hemostaatiline efektiivsus hinnatuna 4-punktilise skaala abil (suurepärase (=1), hea (=2), mõõdukas (=3), puudus (4)) 24 tunni vältel pärast viimast perioperatiivset rVWF infusiooni või uuringuviisi lõpetamisel.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Üldine hemostaatiline efektiivsus hinnati suurepäraseks või heaks 100% patsientidest (n=15/15) (90% CI, 81.9–100). Ka operatsiooniaegne hemostaatiline efektiivsus hinnati suurepäraseks või heaks 100% patsientidest (n=15/15) (90% CI, 81.9–100). Patsientidel, kellel oli tegemist VVt 3. tüübiga (n = 8), olid nii üldine kui ka operatsiooniaegne hemostaatiline efektiivsus suurepärase 7 patsiendil ja hea 1 patsiendil. Operatsioonidega seoses said patsiendid kokku 104 rVWF infusiooni: 93 infusiooni (89,4%) ainult rVWF ja 11 infusiooni (10,6%) koos rFVIII-ga 5 patsiendil. Täpsemad andmed on toodud artikli tabelites 4-5.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Uuringu teised tulemusnäitajad olid operatsiooniaegne verekaotus võrdluses ennustatava verekaotusega ja rVWF ohutus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	rVWF üldine mediaanannus oli 220,4 TÛ/kg (vahemik 63,8–648,4 TÛ/kg. Suurte operatsioonide korral oli vastav näitaja oodatult mõnevõrra suurem, 307,6 TÛ/kg (vahemik 125,2–648,4 TÛ/kg), ja väikste operatsioonide korral väiksem, 119.9 TÛ/kg (vahemik 63,8–217,3 TÛ/kg). Keskmine operatsiooniaegne verekaotus võrdluses oodatava verekaotusega oli kõigil patsientidel 70% ja suurte operatsioonidega patsientidel 63%. Kokku teatati 6 patsiendil 12 raviga seotud kõrvalnähtu: akne, süvaveeni tromboos, divertikuliit, uimasus, nahakuivus, peavalu, liigeste turse, nasofarüingiit, vaagnapiirkonna valu ja perifeersed tursed. Neist kaks kõrvalnähtu olid tõsised (divertikuliit ja süvaveeni tromboos). Mitte ükski neist kõrvalnähtudest ei olnud uurija arvates raviga seotud. Kokkuvõttes oli rVWF (manustamisel koos rFVIII-ga või ilma) verejooksu profülaktikas raske VVt-ga patsientidel enne plaanilisi kirurgilisi operatsioone

	<p>väga efektiivne. Operatsiooniaegne hemostaatiline efektiivsus hinnati kõigil patsientidel suurepäraseks või väga heaks. Operatsiooniaegne verekaotus oli väiksem, kui vastava operatsiooni korral oodatav verekaotus.</p>
<p>4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta</p>	
<p>4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus<sup>4</sup></p>	
<p>Ohutusprofiili kokkuvõte</p>	
<p>VEYVONDI-ravi ajal võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid: ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid, trombemboolia juhtumid, VWF-vastaste inhibiitorite teke.</p>	
<p><u>Ülitundlikkus</u></p>	
<p>Võib tekkida ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (muu hulgas angioödem, põletus- ja kipitustunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, rinokonjunktiviit, kogu keha urtikaaria, peavalu, nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pitsitustunne rinnus, „sipelgate jooksmise tunne“, oksendamine, hingeldus), mis võivad mõnel juhul lõppeda anafülaksiaga (sh šokiga).</p>	
<p>Von Willebrandi tõbe, eriti 3. tüüpi põdevatel patsientidel võivad väga harva tekkida von Willebrandi faktori vastu neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest võib üldseisund ise märku anda ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellised antikehad võivad tekkida tihedas seoses ülitundlikkuse või anafülaktiliste reaktsioonidega. Seepärast tuleb kõiki patsiente, kellel tekivad ülitundlikkus või anafülaktilised reaktsioonid, inhibiitori olemasolu suhtes analüüsida ja hinnata.</p>	
<p><u>Trombogeensus</u></p>	
<p>Esineb trombootiliste sündmuste tekkerisk, eriti teadaolevate kliiniliste või laboratoorsete riskiteguritega (sh madalad ADAMTS13 tasemed) patsientide puhul. Seetõttu tuleb riskiteguritega patsiente tromboosi varaste tunnuste tekke osas jälgida ning rakendada trombembooliavastaseid profülaktilisi meetmeid, järgides kehtivaid soovitusi ja ravijuhendeid.</p>	
<p><u>Immunogeensus</u></p>	
<p>VEYVONDI immunogeensusust hinnati kliinilistes uuringutes, jälgides VWF-i ja FVIII vastaste neutraliseerivate antikehade ning VWF-i, furiini, Hiina hamstri munarakkude (CHO) valgu ja hiire IgG vastaste siduvate antikehade teket. Ravi ajal inimese VWF-i vastaste neutraliseerivate antikehade ega inimese rFVIII vastaste neutraliseerivate antikehade teket ei täheldatud. Ühel 80 uuritavast, kes said kliinilistes uuringutes perioperatiivselt VEYVONDI't, tekkisid ravi ajal VWF-i vastased siduvad antikehad pärast operatsiooni ja kellel ei olnud kõrvaltoimeid ega vähest hemostaatilist efektiivsust varem täheldatud. Lisandite, nagu rFurin, CHO valk või hiire IgG, vastaseid siduvaid antikehi pärast VEYVONDI'ga ravi ei täheldatud.</p>	
<p>Kõrvaltoimed turuletulekujärgsetest kogemustest</p>	
<p>Kuna kõrvaltoimetest teatati vabatahtlikult teadmata suurusega populatsiooni poolt, ei ole nende sageduse usaldusväärne hindamine või ravimiga kokkupuute põhjusliku seose leidmine alati võimalik. Kõige sagedamini teatatud turuletulekujärgsed rVWF/alfavonikog raviga seotud kõrvaltoimed on muu hulgas “infusiooniga seotud reaktsioonid” (IRR), mis avalduvad kliiniliselt järgmiste sümptomitena: tahhükardia, punastamine, lööve, düspnoe ja hägune nägemine. Kahe spontaanselt teatatud turuletulekujärgse juhtumi sümptomid lahenesid täielikult 20 minutit kuni 4 tundi pärast infusiooni katkestamist.</p>	
<p>Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus</p>	<p>Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus</p>
<p>Väga sage (<math>\geq 1/10</math>)</p>	
<p>Sage (<math>\geq 1/100</math> kuni <math>&lt; 1/10</math>)</p>	<p>Närvisüsteemi häired: pearinglus, vertiigo, düsgeusia, värisemine</p>

	Südame häired: tahhükardia Vaskulaarsed häired: süvaveeni tromboos, hüpertensioon, kuumahoog Seedetrakti häired: oksendamine, iiveldus Naha- ja nahaaluskoe kahjustused: üldine sügelus Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: ebamugavustunne rinnus, infusioonikoha paresteesia Uuringud: elektrokardiogrammi T-saki inversioon, südame löögisageduse suurenemine
Rasked kõrvaltoimed	Ülitundlikkus ja trombogeensus (vt lõik 4.3.1 eespoolt)
Võimalikud tüsistused	VWF vastased neutraliseerivad antikehad (vt lõik 4.3.1 eespoolt)
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p> <p>rVWF on enamasti hästi talutav, kõige raskemateks kõrvaltoimeteks on ülitundlikkusreaktsioonid ja trombogeensus. Ülitundlikkusreaktsioonide ravi ei erine teiste valguliste ravimite korral kasutatavatest ravivõtetest.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p> <p>Ei ole asjakohane, vt lõik 4.2.</p>	

## 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.*

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (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>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenus ja soodusravim	4084 Plasmapõhine von Willebrandi faktor + VIII hüübimisfaktor	FVIII sisaldavaid VWF preparaate saavatel patsientidel võib püsivalt ülemäärane FVIII:C tase vereplasmas suurendada tromboosijuhumite riski. Ravimit ei saa kasutada, kui inimene ei talu selles

		sisalduvaid plasmavalke.		
2. Soodusravim	Desmopressiin	Ravimit ei saa kasutada juhtudel, kui ei teki piisav VWF taseme suurenemine veres (nt raske VWF puudulikkuse korral)		
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
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. USA National Hemophilia Foundation MASAC soovitus <sup>8</sup>	Aprill 2018	rVWF on soovitatav kasutada VWt tüüp 2B ja 3 korral, aga ka 1, 2A, 2M ja 2N korral, kui need ei reageeri desmopressiinile ja alla 2-aastastel lastel sõltumata VWt tüübist		
		Desmopressiin, kui see annab piisava VWF taseme tõusu; ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel Plasmapõhine VWF sisaldav FVIII kontsentraat juhtudel, kui desmopressiin ei ole efektiivne		
2. Kanada Hemofiiliaühingu ravijuhised <sup>9</sup>	2018	rVWF suur veritsus: 50-80 TÜ i/v algannusena, edasi 40-60 TÜ/kg 8-24 tunni järel väike / mõõdukas veritsus: 40-50 TÜ/kg i/v 8-24 tunni järel; kui FVIII:C <40%, tuleb manustada ka rFVIII		
		Desmopressiin, kui annab piisava efekti Plasmapõhised faktorikontsentraadid: Humate-P, Wilate		
5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i>				
Rekombinantse VWF kontsentraadi kasutamine VWt haigetel võimaldab saavutada efektiivselt hemostaasi, vähendab invaliidistumist ja sellega seotud kulutusi, elukvaliteet paraneb.				

rVWF kasutamine muudab kirurgiliste operatsioonide tegemise ohutumaks, väheneb surmarisk. Rekombinantse VWF kättesaadavus võimaldab individualiseerida VWFt patsientide ravi.

rVWF eelised võrreldes plasmapõhise VWF + FVIII kontsentratsiooniga:

- Saab kasutada, kui inimene ei talu plasmapõhist faktorikontsentraati (allergia, anafülaksia)<sup>10</sup>
- Sobib olukordades, kus patsiendi FVIII tase on suhteliselt kõrge ja seda ei ole vaja juurde manustada (VWFt tüüp 1, 2A, 2B)
- rVWF manustamine tagab pikema ja parema hemostaatilise efekti võrreldes plasmapõhise kontsentratsiooniga<sup>5,6</sup>
- rVWF kasutamisel seoses suurte operatsioonidega väheneb tromboosirisk, samal põhjusel on kasutamine ohutum vanemaealistel patsientidel<sup>10, 11, 12</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. Raviteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.*

Rekombinantse VWF annus ja manustamise sagedus määratakse individuaalselt olenevalt kliinilisest vajadusest ning patsiendi kaalust, verejooksujuhtude / kirurgilise sekkumise tüübist ja raskusastmest ning asjakohaste kliiniliste ja laboratoorsete näitajate jälgimise põhjal.

Teenuse osutamisega on seotud arst ja meditsiiniõde. Teenus osutatakse kas palatis või protseduuride toas.

Õde lahustab ravimi pulbriviahali sisu pakendis oleva lahustiga ja kontrollib visuaalselt manustamiskõlblikuks muudetud faktorikontsentraati, mis peab olema läbipaistev.

Seejärel manustatakse rVWF aeglase veenisisesse injektsioonina. Manustamise maksimaalne kiirus on 4 ml/min.

Patsienti jälgitakse vahetult tekkida võivate reaktsioonide suhtes. Kui tekib mis tahes reaktsioon, näiteks tahhükardia, mis võib olla seotud ravimi manustamisega, tuleb vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile infusioonikiirust vähendada või see peatada.

Kui on vajalik rVWF ja rFVIII koosmanustamine, võib need eelnevalt ühes süstlas valmis segada, et saada kätte õige annus.

Järgnevad rVWF annused manustatakse iga 8 kuni 24 tunni järel kuni see on kliiniliselt asjakohane. Raskete verejooksujuhtude korral tuleb säilitada VWF:RCo tase üle 50%, kuni seda peetakse vajalikuks. Kliiniliste uuringute kogemuste põhjal jäävad endogeense FVIII tasemed pärast VWF-i asendamist normaalseks või normilähedaseks, kuni rVWF kontsentradi manustamist jätkatakse.

## 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)*

Raviteenust võib osutada raviasutus, kus on spetsialiseeritud hematoloogia osakond:

- SA Tartu Ülikooli Kliinikum
- SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla

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

Tervishoiuteenust osutatakse statsionaarselt ja ambulatoorselt

### 7.3 Raviarve eriala

Hematoloogia

<i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Selliseid kriteeriume pole. Hüübimisfaktori kontsentratsiooniga ravi tegemise pädevus on veritsushaigustega tegelevatel hematoloogidel ja hematoloogia osakonna õdedel olemas. Uue teenuse osutamise praktika ei erine oluliselt senisest.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <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>	
Taotletavat teenust osutab hematoloog ja hematoloogia osakonna meditsiiniõde. Täiendava väljaõppe vajadus puudub. Personalil on hüübimisfaktori manustamise kogemus olemas, Eestis on seda tüüpi ravimeid kasutatud üle 20 aasta.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <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>	
SA Tartu Ülikooli Kliinikumil ja SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglal on teenuse osutamise valmidus olemas.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Rekombinantset VWF kontsentrati manustati patsiendile Eestis esmakordselt 2019a.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Teenust on Eestis saanud 1 patsient kolmel järjestikusel päeval kokku 4 manustamiskorda.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	SA Tartu Ülikooli Kliinikum
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	4084
8.6 Ravi tulemused Eestis	Teenuse rakendamisel kulges invasiivne protseduur ilma veritsusnähtudeta.

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	6
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos	

järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	2	6	72
2. aasta	2	6	72
3. aasta	3	6	108
4. aasta	3	6	108

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Eestis on von Willebrandi tõve diagnoosiga inimesi 100. Neist kahel on VWt raske vorm ning nad saavad profülaktilist ravi plasmapõhise VWF + FVIII kontsentratsiooniga. Rekombinantse VWF kontsentratsiooni vajadus võib neil tekkida kirurgiliste operatsioonidega seoses, kui FVIII tase tõuseb (varasemalt on operatsiooni järgselt olnud ühel patsiendil ülikõrge FVIII:C). Samuti on kindlasti vaja taotletavat teenust rakendada VWt 2. tüübiga patsiendil, kes ei talu desmopressiini ega ühtegi Eestis kättesaadavat plasmapõhist faktorikontsentratsiooni, kuid aeg-ajalt tekib ravivajadus. Kuna veritsuste teket on raske prognoosida, siis peab arvestama ka nn uute patsientide juhtude võimalusega.

Üldjuhul tõstab 1 TÜ/kg (rVWF:RCo/Veyvondi/alfavonikog) plasma VWF:RCo-d 0,02 TÜ/ml võrra (2%). Väiksema veritsuse korral on eesmärgiks saavutada plasma VWF:RCo 50-60% ja FVIII:C 40-50%, suure/eluohtriku veritsuse esinemisel peab olema VWF:RCo 100% ja FVIII:C 80-100%. Lähtuvalt kliinilistest uuringutest piisab väiksema veritsus kontrolli alla saamiseks enamasti ühest rVWF manustamise korrast, raskemate veritsuste puhul vajab patsient ravimi manustamist 1-3 korda ööpäevas keskmiselt 3 päeva vältel<sup>6</sup>.

### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	6
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	66

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Taotletava tervishoiuteenuse läbiviimine ei erine teistest hüübimisfaktori kontsentratsiooniga ravi osutamise teenustest. Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või sisehaiguste voodipäev 2065 Taotletava teenuse osutamise kordade arv: rVWF 650 TÜ; teenust kodeeritakse 1 kord iga 650 TÜ manustamise kohta Kui on vajalik ravi alustamisel manustada VIII
---	--



	hüübimisfaktorit, siis lisandub VIII hüübimisfaktor 500 TÜ 4081; teenust kodeeritakse 1 kord iga 500 TÜ manustamise kohta
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Sisehaiguste voodipäev 2065 100 TÜ Willebrandi faktorit sisaldav annus 4084; teenust kodeeritakse 1 kord iga 100 TÜ VWF manustamise kohta
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>	Taotletav teenus asendab osaliselt teenuskoodi 4084 kasutamist. Osakaalu on raske hinnata, kuid tuginedes senisele VWF kontsentraadi kasutamise kogemusele jääb see alla 5%.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis 4084 oleva plasmapõhise VWF asendamisega rVWF-ga, mis on teatud juhtudel hädavajalik.
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> . <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>	Taotletava teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine praegu kasutusel olevate hüübimisfaktori kontsentraatidega ravimisel vajaminevatest teenustest.
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Kuna ravi põhimõte on sarnane, siis erinevusi kaasnevalt vajalike tervishoiuteenuste osutamise osas alternatiivse raviviisi ja taotletava teenuse vahel ei ole.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimele kestvusele võrreldes	Selliseid uuringuid ei ole tehtud.

alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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

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

rVWF (Eestis saadaval nimetuse all Veyvondi) on saadaval kahe tugevusena:

- 650 TÜ, maksimaalne hulgimüügihind koos km-ga on ■■■■■ €;
- 1300 TÜ, maksimaalne hulgimüügihind koos km-ga on ■■■■■ €

Teenuse maksumuseks oleks 650 TÜ tugevusega pakendi hulgimüügihind koos km-ga – ■■■■■ €.

Juhul, kui kasutatakse 1300 TÜ tugevusega pakendit, siis kodeeritakse teenust 2 korda.

Võttes aluseks lõigus 9 prognoositud teenuste kasutamise arvu, oleks teenuse kogukulu 1. ja 2.

aastal ■■■■■ € ja 3. aastal ■■■■■ €. Nagu juba lõigus 10.3 märgitud, asendaks uus teenus osaliselt teenust 4084 (umbes 5% mahust), seda patsientidel, kellel plasmapõhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentrati ei saa kasutada (vt lõik 3.1).

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügilohoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Ravi müügilohoidja esindaja esitab ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi seaduses nõutud ajaks.

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

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav</i>
---	----------------------------------	---

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus<sup>8</sup> „Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

<sup>9</sup> Kätesaadav:

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

		lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?
Veyvondi sai EL-is müügiloa 31.08.2018, käesolevaks ajaks ei ole tuntumaid rahvusvahelisi kulutõhususe hinnanguid (NICE, SMC) veel avaldatud.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda 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 osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Tegemist on haiglas kasutatava ravimiga, seetõttu inimesel selle eest maksta ei tule.		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>		
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>		Tervishoiuteenuse väärkasutamine pole tõenäoline, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev hüübimisfaktori kontsentratsiooniga ravi läbiviimisel.
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>		Tervishoiuteenuse liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus on reglementeeritud.
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>		Patsiendi sugu, vanus ja tavapärane eluviis ravi tulemust ei mõjuta.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Kohaldamise tingimuste sätestamine ei ole vajalik.
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>		
-		

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Berntorp E *et al.* Von Willebrand's disease: a report from a meeting in the Aland islands. *Haemophilia* 2012 Sep, 18(0 6), 1-13  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170876/>
2. Heijdra J *et al.* Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease, Sep 2017, Vol 77, issue 14, 1531-1547  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0793-2>
3. Peyvandi F *et al.* Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: from plasma fraction to recombinant von Willebrand factor. *Blood Reviews*, Vol 38, Nov 2019, 100572  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X18300158?via%3Dihub#bb0370>
4. Veyvondi ravimiodauste kokkuvõte: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information_et.pdf)
5. Mannucci P M *et al.* Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. *Blood*, 122 (2013), 648-657.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736194/>
6. Gill JC *et al.* Hemostatic efficacy, safety and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* 2015; 126(17), 2038-2046  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616237/>
7. D Peyvandi F. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 52–62
8. MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. Adopted by the NHF Board of Directors on April 23, 2018.  
<https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac253.pdf>
9. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD)  
Canadian Hemophilia Society. Revised in 2018  
<https://www.ahcdc.ca › files › 20190115015329-chs-vwd-pocket-guidev3>
10. Kouides P *et al.* Safety of a pasteurized plasma-derived Factor VIII and von Willebrand factor concentrate: analysis of 33 years of pharmacovigilance data. *Transfusion*, 57 (2017), 2390-2403  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/trf.14241>
11. Favaloro E J. Towards personalised therapy for von Willebrand disease: a future role for recombinant products. *Blood Transfus*, 14 (2016), 262-276  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918558/>
12. Chapin J. Von Willebrand Disease in the elderly: clinical perspectives. Aug 2018, Vol 2018:13, 1531-1541

<https://doi.org/10.2147/CIA.S136931>

Taotluse esitamise kuupäev	....11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Ain Kaare</i> <i>"(allkirjastatud digitaalselt)"</i>
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>	