

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Ravi süstitava atüüpilise antipsühhootikumi depoovormiga, 1 manustamiskord
Taotluse number	1068

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Kohaldamise tingimused taotlusest:

Koodiga 333R tähistatud ravimiga ravi alustamise üle otsustab piirkondliku haigla ekspertkomisjon ning teenust osutatakse ühele patsiendile kuni 26 korda aastas.

- *Ravi süstitava atüüpilise antipsühhootikumi depoovormiga (kood 333R) on näidustatud skisofreeniat põdeval haigel, kellel suukaudse antipsühhootilise raviga on saavutatud stabiilne remissioon vastavalt Marder et al 1991 kriteeriumidele, kuid kes on lõpetanud toetusravi patsiendi enda või lähedaste andmetel või kasutab ravimeid ebaregulaarselt ning seetõttu on häire kulg muutunud, on ilmnenud algava häire ägenemise tunnused ravijuhistes kirjeldatud tunnustel, või esineb kõrge risk haiguse ägenemiseks.*
- *Atüüpilise antipsühhootikumi depoovormi kasutamise näidustuse korral on vajalik patsiendi ravida enne depoele üleminekut adekvaatse annuse ja adekvaatse pikkusega perioodi vältel sama toimeaine suukaudse ravimvormiga, et teha kindlaks patsiendi toimeaine taluvus ning sümptomite alluvus ravile.*
- *Atüüpilise antipsühhootikumi depoovormi kasutamisel on vajalik ravilepingus fikseerida patsiendi informeeritud nõusolek.*

Täiendav taustinfo: Teenus 333R on juba rahastatud. Taotlus 1068 on esitatud teenuse piirhinna muutmiseks. Uudse ravimina on taotlusele lisatud aripiprasooli (Abilify Maintena) süstitav depoovorm lisaks varem loetletud olansapiini (Zyphadera), risperidooni (Rispolept Consta) ja paliperidooni (Zyphadera) süstitavale depoovormile.

Hinnang kasutusel registreeritud näidustustest lähtuvalt:

Teenuse kirjelduses toodud meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks ei ole uus. Kolm taotluses taotluses toodud ravimit on olnud kasutusel 333R koodiga. Aastal 2014 on Haigekassa poolt esitatud taotluse alusel muudetud teenuse 333R piirhinda lähtuvalt erineva tugevusega olansapiini (Zyphadera), risperidooni (Rispolept Consta) ja paliperidooni (Xeplion) süstitavate depooravimite kasutusest. Kõik neli süstitavat antipsühhootikumi depoovormi on näidustatud skisofreenia raviks patsientidel, kes on eelnevalt stabiliseeritud sama või lähedast (risperidoon paliperidooni puhul) toimeainet sisaldava suukaudse raviga. Risperidooni depoovormi võib kasutada ka patsientidel, kes on saanud mõnda teist suukaudset antipsühhootikumi.

Märkused kohaldamise tingimuste osas:

- Stabiilse remissiooni puhul viidatakse *Marder et al 1991* kriteeriumitele, kuid taotlusele ei ole lisatud täielikku allikaviidet. Selliselt ei ole algallikas leitav ja on võimatu hinnata antud piirangu sobilikkust.
- Skisofreenia remissiooni kriteeriume on täpsustanud *Andreasen et al 2005*, määratledes remissiooni kui Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) skoori <3 (kerge või veel

vähem) vähemalt 6 kuu jooksul kaheksas valdkonnas: luulud (P1), ebaharilikud mõtted (G9), hallutsinatoorne käitumine (P3), kontseptuaalne organiseerimatus (P2), maneerlus/poosid (G5), afektiivne tuimenemine (N1), sotsiaalne eraldumine (N4), spontaansuse puudumine (N6).

- NB! Kohaldamise tingimused määratlevad olukorra millal ravi alustamine atüüpilise antipsühhootikumi depooovormiga on sobilik. Samas pole toodud täpseid kriteeriume mille puhul selline ravi tuleks lõpetada. Nendeks võiks olla olukorrad, kus depooravi foonil tekivad korduvad ägenemised või kus nende järgselt ei õnnestu remissiooni saavutada uuesti sama toimeaine suukaudsele ravile üleviimisel või olukorras kus depooravi efektiivsust on tulutult püütud tõhustada suukaudsete ravimitega (*augmentation*).

○

2. Tõendus põhisis

Meditšiinilise efektiivsuse hinnangu andmisel on ekspert kasutanud süstitavate depooovormide ravimite kokkuvõtteid, selgitades, kas seal leidub viiteid süstitava depooovormi samaväärsust või paremust tõestavatele kliinilisele uuringutele sellel patsientide populatsioonil kellel teenust soovitakse kasutada ning täiendavalt ka uuemaid ülevaateid süstitavate antipsühhootikumide depooovormide kohta (viidatud tekstis ja kirjanduse loetelus).

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Klinitsistid, kes kaaluvad ATAP-D kasutamist soovivad teada: 1) kas ja mil viisil parandavad ATAP-D patsientide ravi tulemuslikkust võrreldes suukaudsete antipsühhootikumidega? 2) kas uuemad antipsühhootikumide depooovormid on efektiivsemad kui varem kasutatud? 3) milliseid patsiendid peaks ravi saama atüüpiliste antipsühhootikumidega? (*Castillo & Stroup, 2015*).

Vastavalt Euroopa Ravimameti juhisele skisofreenia ravimite (sh depooravimite) kliinilisteks uuringuteks (European Medicines Agency 2013), peab uus ravim mida soovitakse kasutada püsivalt skisofreenia raviks näitama paremust platseebo ees ning sama toimeainega suukaudse ravimi ees. Soovituslikuks kliiniliste uuringute disainiks on randomiseeritud uuringud, kus depooravimit kasutatakse vähemalt 12 nädalat eelnevalt suukaudse raviga stabiliseeritud patsientidel, kes saavad siis kas uuritavat ravimit või platseebot. Võimalikud on ka uuringud koos aktiivse võrdlusravimiga, kuid sel juhul tuleb tõestada, et uuring on piisavat tundlikkust võimaldava ülesehitusega. Selleks peab olema uuringus kontrollgrupp, kus patsiendid saavad soovitatavalt uuringuravimit, kuid annuses, mis ei ole eeldatavasti kliiniliselt efektiivne.

Ravimi pikaajalist efektiivsust tuleb näidata vähemalt ühes pikemas kliinilises uuringus. Sellise uuringu soovituslikuks algfaasiks on 12-nädala pikkune avatud faas, kus patsiendid, kellel esineb soovitud ravivaste randomiseeritakse saama ravi kas uuringuravimi või platseeboga. Esmaseks tulemusnäitajaks on sümptomite taasteke. Uuring peab olema piisava pikkusega (tavaliselt vähemalt 6 kuud).

Allpool refereeritud tõendusmaterjali kvaliteeti on hinnatud GRADE metoodikast lähtuvalt.

Aripiprasool

Aripiprasooli efektiivsust ja ohutust säilitusravina skisofreeniaga patsientidel on näidatud kahes topelt-pimedas kliinilises uuringus. Esimene oli platseebokontrolliga ja teises võrreldi aripiprasooli depooovormi suukaudse aripiprasooliga ja kontrolliks oli süstitava aripiprasooli eeldatavalt mitteefektiivne annus (vt allpool olev tabel).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

1	Kane et al	Kõrge, RCT	n=1065	Stabiliseerimine suukaudse raviga (olansapiin 10, 15 või 20 mg), aktiivravi 24 nädala jooksul: olansapiin 150 mg iga 2 nädalal (madal doos); 405 mg iga 4 nädalal; 300 mg iga 2 nädalal	Ägenemiste sagedus ja aeg esimese ägenemiseni	Sümptomite raskus, talutavus	Olansapiini stabiilne suukaudne annus (n=322), madalas annuses im olansapiin (n=144)	24 nädalat
2	Fleischhacker WW et al	Kõrge, RCT	n=1118 18-60 a.v. 60% mehi Skisofreenia diagnoos >3 a, eelnevad ägenemised kui ilma ravita	3 faasi: Skriining; suukaudse ravimi vahetus; suukaudne säilitusravi; uuringuravimite (aripiprasool 400 mg 1 x kuus im;	Ägenemiste sagedus 26-ndaks ravinädalaks	Aeg ägenemiseni, ägenemiste sagedus 38-ks ravinädalaks	aripiprasool 10-30 mg po; aripiprasool 50 mg 1 x kuus im	38 nädalat
3	Kane et al	Madal, peegel pilt uuring	n=183	Hospitaliseerimised enne ja pärast aripiprasooli depoovormi kasutamist	Hospitaliseerimiste sagedus enne ja peale ravi muutmist	Hospitaliseerimiste kestus kokku ja hospitaliseerimise kohta, muud visiidid	Aripiprasool 400 mg im	1-4 kuud enne ja kuni 6 kuud peale ravimi vahetust

Lõppenud on ka randomiseeritud avatud võrdlusuuring, milles aripiprasooli süstitavat depoovormi võrreldi süstitava olansapiini depoovormiga (NCT01795547). Antud uuringus osalesid ka keskused Eestist. Uuringu tulemusi ei ole veel avaldatud.

Olansapiin

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1		Kõrge, RCT	n=1065	Stabiliseerimisfaas olansapiiniga 4-8 nädala jooksul, järgnevalt	Skisofreenia sümptomite ägenemise määr		Aripiprasool 10, 20 või 30 mg po või	24 nädalat

				olansapiini (10-20 mg) po või 150 või 300 mg im 2 x kuus või 400 mg 1 x kuus 24 nädala jooksul			aripiprasool 150 või 300 mg iga 2 nädala järel.	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

Paliperidoon

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1		Kõrge, RCT	n=849, stabiliseeritud patsiendid kokku 410.	Akuutne ravi ja stabiliseerimine kuni 33 nädalat, platseeboga kontrollitud kahekordse pimekatse etapp sümptomite taasilmnemise jälgimiseks ja 52-nädal pikkune avatud pikendusperiood	Skisofreenia sümptomite ägenemise määr	Aeg sümptomite ägenemiseni	Paliperidoon 25, 50, 75 või 100 mg im	52 nädalat

Risperidoon

Risperidoon, praegu Eestis enim kasutatud süstitav atüüpiline antipsühhootikumi depoopreparaat, oli esimene atüüpiline antipsühhootikum millele loodi depoovorm. Risperidooni süstitava depoovormi kliinilise efektiivuse kohta on andmed piiratud. Ravimi omaduste kokkuvõtte viitab 12-nädala pikkusele platseebokontrollitud uuringule, kus osalesid psühhosisiga ambulatoorsed ja statsionaarsed patsiendid, kellel oli DSM-IV kriteeriumitele vastav skisofreenia ja 50-nädala pikkusele tõhusust ja ohutust uurivale avatud uuringule, kus osalesid stabiilse seisundiga statsionaarsed ja ambulatoorsed patsiendid, kellel oli DSM-IV kriteeriumitele vastav skisofreenia või skisoafektiivne häire.

Täiendavat otsingut risperidooni kliinilise efektiivuse ja ohutuse hindamiseks kliiniliste uuringute alusel ei teostatud.

Taotluses on viidatud ja refereeritud Majer et al 2013 metaanalüüsi (avaldatud posterettekande ja abstrakti kujul), milles hinnati 6 kuu jooksul tõenäosust relapsi tekkeks, ravi katkestamiseks kõrvaltoimete tõttu, ravi lõpetamist muudel põhjustel ja säilitusravi jätkumise tõenäosust. Risperidooni süstitava depoovormi puhul olid need vastavalt 7,7%, 8,4%, 16,8% ja 67,1% (Majer et al. 2013).

Muu:

Taotluses viidatakse metaanalüüsidele, kus on summeeritud erinevate süstitavate antipsühhootikumide depoopreparaatide efektiivsust ja ohutusprofiili. See ei anna olulist lisainfot võrreldes juba läbi viidud suuremahuliste kliiniliste uuringutega ning toob sisse heterogeensuse, mis tuleneb ravimite erinevatest farmakoloogilistest iseärasustest.

Erinevate preparaatidega tehtud kliiniliste uuringute võrdlemisse omavahel tuleb samuti suhtuda ettevaatlikult erinevate sisselülitamiskriteeriumite ja teiste iseärasuste tõttu. Nt oli keskmine PANSS skoor risperidooni depoovormi puhul uuringu alguses nn stabiilse skisofreeniaga patsientidel >80 (82), seevastu aripiprasooli depoovormi puhul oli stabiilsuse kriteeriumiks PANSS skoor <80 ja keskmine 56,1-57,9 (Fleischhacker et al, 2014).

2.2. ravijuhiste järgi;

Taotluses on viidatud neljale ravijuhisele, mis käsitlevad süstitavate antipsühhootikumide depoovormi kasutamist:

NICE (2009, uuendatud 2014), **APA** (2004), **Saksamaa** (2006) ja **Prantsusmaa** (2013). **NICE** ravijuhis ei anna konkreetseid soovitusi atüüpiliste antipsühhootikumide depoovormide kasutamiseks, küll aga soovib arvestada ravimi kõrvaltoimete profiiliga (metaboolseid, ekstrapüramidaalseid, kardiovaskulaarseid ja hormonaalseid kõrvaltoimeid ning patsiendi eelistustega (arvestada ka ebameeldivaid subjektiivseid kogemusi). Kui patsient eelistab süstitavat depooravimit suukaudsele ravile tuleks seda ka võimaldada.

APA ravijuhis (2004), vanim antipsühhootikumide ravi käsitlev praktiline ravijuhis, soovib kaaluda süstitavate antipsühhootikumide depoovorme korduva halva ravisoostumuse korral ja samuti patsientidel, kes seda manustamisviisi ise eelistavad. Atüüpilisi antipsühhootikume (sh. ka süstitavate antipsühhootikumide depoovorme) soovitatakse **APA** juhises kasutada esmase psühhosiepisoodi, tardiivse düskineesia, ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete (v.a. risperidooni suured annused) ja metaboolsete kõrvaltoimete korral (eelistatud on aripiprasool).

AFPBN (Prantsusmaa, 2013, ka Llorca et al, 2013) konsensuslik ravijuhis on praktiseeriva arstile olemasolevaist kõige põhjalikum, käsitleides mitmeid antipsühhootikumide depoovormide kasutamise seotud aspekte. Taotluses on viidatud, et **AFPBN** ravijuhis soovib pikatoimelisi süstivaid antipsühhootikume pakkuda esmase ravivalikuna enamikule pikaajalist antipsühhootilist ravi vajavatest haigetest. **AFPBN** ravijuhis on koostatud konsensuslikult 42 eksperdi (praktiseerimisstaaz 2-37 aastat) arvamuse alusel, mitte tõenduspõhiseid andmetest lähtudes, on selle väärtuseks eripopulatsioonide ja manustamise iseärasuste detailne väljatoomine. Konsensus saavutati järgmistel juhtudel:

- atüüpilised pika toimeajaga neuroleptikumid on näidustatud monoteerapiana või kombinatsioonis:
 - skisofreenia esmase ravina,
 - neid soovitatakse kasutada juba esimese episoodi ajal
 - esmavalikuna patsientidel, kellel esinevad sagedased relapsid, kel on halb ravisoostumus
 - patsientidel kelle käitumine on ohtlik
 - patsientidel kelle arusaam oma haigusest ja ravivajadusest on puudulik
 - patsientidel kes soovivad ravi süstitava depooravimiga või kellel selles ravis on olnud varem efektiivne
 - patsientidel, kelle esineb kognitiivse funktsiooni häire, mis mõjutab nende toimetulekut, esimese põlvkonna depooravimeid ei soovitata
 - sotsiaalselt isoleeritud ja perekonna toeta patsientidel
 - patsientidel kellel on näidustatud kohustuslik ambulatoorne ravi

Esmase episoodi korral soovitatakse ravi süstitava antipsühhootikumi pikatoimelise depoopreparaadiga alustada enne haigast välja kirjutamist. Ravi võib alustada ka ravi ambulatoorses faasis.

Patsientidel, kellel tekib haiguse ägenemine süstitava pikatoimelise antipsühhootikumi (tüüpiline või atüüpiline) depoopreparaadi kasutamise foonil soovitatakse:

- kasutatava antipsühhootikumi annuse optimeerimist (annuse suurendamine atüüpiliste antipsühhootikumide puhul)
- suukaudse ravi lisamist kasutatavale pikatoimelisele antipsühhootikumi depoopreparaadile.

Ravi lõpetamine süstitava antipsühhootikumi depoovormiga ja patsiendi üleviimine suukaudsele ravile on teine valik. Peale patsiendi stabiliseerimist suukaudse raviga soovitatakse minna tagasi süstitavale depoopreparaadile.

Patsientidel, kellel esinevad residuaalsed sümptomid pikatoimelise antipsühhootikumi depoopreparaadi kasutamise järgselt soovitatakse kõigepealt optimeerida ravi süstitava pikatoimelise

antipsühhootikumi depoopreparaadiga ja alles seejärel kombineerides süstitavat pikatoimelist antipsühhootikumi depooprepaati suukaudse raviga.

AFBBN ravijuhise järgi on atüüpilised pika toimeajaga neuroleptikumid vastunäidustatud orgaaniliste vaimsete häirete korral millega kaasnevad käitumishäired (dementsus) (Llorca et al. 2013).

-

Lisaks eelnevalt mainitud ja refereeritud ravijuhistele käsitlevad süstitavate antipsühhootikumide depoovormide kasutamist ka World Federation of Societies of Biological Psychiatry ravijuhised (WFSBP, 2012 ja 2015). Esimeses neist on põhjalikult kirjeldatud esimese ja mõnede teise põlvkonna (risperidoon, paliperidoon ja olansapiin) antipsühhootikumide depoovormide omadusi. Pika toimega depoovormide eelistena tuuakse välja parem ravisoostumus, väiksem vajadus tuletada patsientidele meelde, et nad võtaks oma ravimeid, eeliseid ravimi minimaalsema toimiva annuse ohutumat leidmisel, võimaluse vältida suukaudse ravimi kasutamisega seotud imendumisprobleeme, esmase maksametabolismi vältimisvõimalust ja juhusliku või tahtliku üledoseerimise vältimist. Puudustena mainitakse väiksemat paindlikkust ravimi doseerimisel, optimaalse toimiva annuse leidmise ajakulukust ja sellega seonduvat ebakindlust, kõrvaltoimete hilist algust ja süstekoha reaktsioone.

Olulisemad WFSBP juhise järeldused on järgnevas tabelis.

Väide/Süstitav depooravim	Risperidoon	Paliperidoon	Olansapiin
Pikatoimega depoovormi võib kasutada skisofreenia raviks	Jah / tõendatus:A Soovituse tase: 1	Jah / tõendatus:A Soovituse tase: 1	Jah / tõendatus:A/B Soovituse tase: 2/3
On efektiivsem kui sama suukaudne ravim	Jah / tõendatus:C Soovituse tase: 4		-
Ei ole efektiivsem kui sama suukaudne ravim		Jah / tõendatus:A Soovituse tase: 1	-
Paliperidooni depoo on sama efektiivne kui risperidooni depoo	Jah / tõendatus:A Soovituse tase: 1		-
Võib kasutada esmase psühhosiepisoodiga patsientidel ja vanuritel	Jah / tõendatus:B Soovituse tase: 3		

2.3.oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

WFSBP 2015 juhis toob välja, et avatud ja randomiseeritud kliinilised uuringud ning registripõhised uuringud näitavad, et ravi esimese ja teise põlvkonna antipsühhootikumisega (sh. depoovormidega) vähendab efektiivselt suitsidaalsust skisofreeniaga patsientidel (tõestus C3, soovitus tase 4). Samuti soovitatakse antipsühhootikumide pika toimeajaga depoovorme kasutada halva ravisoostumuse tõttu kaksikdiagnoosiga (skisofreenia koos sõltuvushäirega) patsientidel (tõestus C3, soovitus tase 4).

Puudvad andmed, mis näitaks, et nende ravimite efektiivsus pikaajalisel kasutamisel väheneks.

2.4.ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Taotluses on esitatud võrdlevalt kõrvaltoimete esinemissagedus nii nagu nende esinemissagedust on olnud raporteeritud konverentsiettekandena avaldatud meta-analüüsis (Majer et al, 2013). Esitatud andmete alusel ei selgu, milliseid uuringuid on arvestatud kõrvaltoimete sageduse hindamisel.

Nagu kõigi ravimitel, esinevad ka süstitavate antipsühhootikumide kasutamisel kõrvaltoimed. Erinevate kõrvaltoimete sagedus on toodud alljärgnevas tabelis. On mõistlik eeldada, et uuemate ravimite kõrvaltoimete sagedus on alaraporteeritud. Retseptoritega seondumise profiilist tulenevalt on ootuspärane hüperprolaktineemia harvem esinemine aripiprasooli kasutamisel.

Allpool olev tabel, mis on koostatud ravimiomaduste kokkuvõttes sisalduva info alusel annab ülevaate mõningatest süsteemsetest ja neuropsühhiaatrilisest kõrvaltoimetest.

	Aripiprasool	Olansapiin	Paliperidoon	Risperidoon
Immuunsüsteemi häired/Teadmata	Allergiline reaktsioon (nt anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, sealhulgas keele turse, näo turse, sügelemine või urtikaaria)			
Immuunsüsteemi häired/Aeg-ajalt		Ülitundlikkus		Ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired/Sage			Hüperprolaktineemia	Hüperprolaktineemia
Endokriinsüsteemi häired/Aeg-ajalt	Prolaktiinisalduse langus veres			Glükoos uriinis
Endokriinsüsteemi häired/Teadmata	Hüperosmolaarne diabeetiline kooma Diabeetiline ketoatsidoos			
Ainevahetus- ja toitumishäired/Sage	Kehakaalu tõus <i>Diabetes mellitus</i> Kehakaalu langus	Kolesteroolitaseme tõus 2,3 Glükooisisalduse tõus 4 Triglütseriidide sisalduse tõus 2,5 Glükosuuria Söögiisu suurenemine	Hüperglükeemia, kaalutõus, kehakaalu vähenemine, suurenenud vere triglütseriidide sisaldus	Hüperglükeemia, kehakaalu suurenemine, söögiisu tõus, kehakaalu vähenemine, söögiisu langus
Ainevahetus- ja toitumishäired/Aeg-ajalt	Hüperglükeemia Hüperkolesteroleemia Hüperinsulineemia Hüperlipideemia Hüpertriglütserideemia Söögiisu häired	Suhkurtõve ägenemine või tekkimine, millega on mõnikord kaasnenud ketoatsidoos või kooma, sh mõned letaalse lõppega juhud	Melliitdiabeet c, hüperinsulineemia, suurenenud isu, anoreksia, vähenenud isu, suurenenud vere kolesterool	Suhkurtõbi, anoreksia, vere triglütseriidide sisalduse tõus, vere kolesteroolisisalduse tõus

Ainevahetus- ja toitumishäired/Harv			Vee-intoksikatsioon e, diabeetiline ketoatsidoos e, hüpoglükeemia, polüdipsia	Vee intoksikatsioon c, hüpoglükeemia, hüperinsulineemia, polüdipsia
Ainevahetus- ja toitumishäired/Väga harv				Diabeetiline ketoatsidoos
Ainevahetus- ja toitumishäired/Teadmata	Anoreksia Hüponatreemia	Hüpotermia		
Psühhiaatrilised häired/Väga sage			Unetus	Insomnia, depressioon, ärevus
Psühhiaatrilised häired/Sage	Agiteeritus Ärevus Rahutus Unetus		Erutus, Masendus, ärevus	Unehäired, agiteeritus, libiido vähenemine
Psühhiaatrilised häired/Aeg-ajalt	Suitsidaalsed mõtted Psühhootiline häire Hallutsinatsioonid Pettekujutlused Hüperseksuaalsus Paanika reaktsioon Depressioon Afektilabiilsus Apatia Düsfooria Unehäired Bruksism Vähenenud libiido Meeleolu muutused		Unehäired, mania, segasusseisund, libiido vähenemine, närvilisus, luupainajad	Mania, segasusseisund, anorgasmia, närvilisus, luupainajad
Psühhiaatrilised häired/Harv			Emotsionaalne tuimus e, anorgasmia	Nürimeelsus
Psühhiaatrilised häired/Teadmata	Täideviidud suitsiid Suitsiidikatse Patoloogiline mägurlus Närvilisus			
Närvisüsteemi häired / Väga sage	-	Unisus	Peavalu	Parkinsonism, peavalu
Närvisüsteemi häired / Sage	Ekstrapüramidaalhäired	Pearinglus Akatiisia	Parkinsonism b, akatiisia b,	Sedatsioon/unisus,

	Akatiisia Treemor Düskineesia Sedatsioon Unisus Pearinglus Peavalu	Parkinsonism6 Düskineesia6	sedatsioon/ unisus, düstoonia b, pearinglus, düskineesia b, treemor	akatiisiad, düstooniad, pearinglus, düskineesiad, treemor
Närvisüsteemi häired /Aeg-ajalt	Ekstrapüramidaal- häired Akatiisia Treemor Düskineesia Sedatsioon Unisus Pearinglus Peavalu	Düstoonia (sh okulogüratsioon)11 Tardiivdüskineesia 11 Amneesia Düsartria	Tardiivne düskineesia, krambid d, sünkoop, psühhomotoorne hüperaktiivsus, asendist tulenev pearinglus, tähelepanu häire, düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, paresteesia psühhomotoorne hüperaktiivsus, tasakaaluhäired, koordinatsioonih äired, posturaalne pearinglus, tähelepanuhäired , düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, paresteesia	Tardiivdüskinee sia, ajuishemia, teadvuse kaotus, krambid, sünkoop,
Närvisüsteemi häired /Harva				Maliigne neuroleptiline sündroom, ajuveresoonkon na haigus, stiimulile mittereageerimi ne, teadvuse pärstid tase, diabeetiline kooma, pea titubatsioon
Närvisüsteemi häired /Teadmata	Maliigne neuroleptiline sündroom <i>Grand mal</i> krambihood Serotoniini sündroom Kõnehäired	Maliigne neuroleptikumisün droom	Maliigne neuroleptiline sündroom, tserebraalne isheemia, vastuse puudumine ärritajate suhtes,	

			teadvuskaotus, teadvustaseme langus, diabeetiline kooma e, tasakaaluhäire, koordineerimise häire e, pea kõigutamine	
--	--	--	---	--

2.5.teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Kuivõrd süstitava atüüpilise antipsühhootikumi pikatoimelise depoovormi manustamine on meditsiiniline protseduur (sügav lihasesisene süst) mida patsient ei saa ise teha ja nõuab teatud juhtudel patsiendi lühiajalist jälgimist (olansapiin), on mõistlik lubada teenuse osutamist meditsiiniuasutustes. Täpsete kriteeriumide kehtestamine on vajalik tagamaks seda, et ravimit saavad patsiendid, kes sellest eeldatavasti ka kasu saavad ja vältida ravimi kasutamist patsientidel, kelle puhul kasu ravimist on küsitav või see võib olla neile ohtlik.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Käesolevas taotluses on toodud kõik atüüpiliste antipsühhootikumide süstitavad pikatimelised depoovormid. Alternatiivsed raviviisid puuduvad. Võrdlus suukaudsete atüüpiliste antipsühhootikumidega või üstitavate pikatoimeliste tüüpiliste antipsühhootikumidega ei ole kohane, kuivõrd atüüpilisi antipsühhootikumide süstitavaid pikatoimelisi depoovorme kasutatakse just põhjusel millega püütakse üle saada nende teiste ravimite kasutamisel ilmnevatest puudustest (ravisoohtumus, kõrvaltoimete profiil).

4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Soovitused atüüpiliste antipsühhootikumide süstitavad pikatimelised depoovormide kasutamiseks on välja toodud mitmetes Euroopa riikides ja ka mujal maailmas aktsepteeritud ravijuhistes (vt. 2.2).

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Tüüpilised süstitavad antipsühhootikumid võeti kasutusele ligi 40 aastat tagasi. Maailmas on antipsühhootikumide (sh atüüpiliste) süstitavate depoovormide kasutamises suured erinevused. Osades riikides on nad skisofreenia näidustusel laialdaselt kasutusel. Arvatakse, et kõiki süstitavaid antipsühhootikume (nii tüüpilisi kui atüüpilisi kokku) kasutatakse maksimaalselt 25-33% juhtudest (Barnes et al, 2009). Taotluses toodud andmete kohaselt on see Põhjamaades ja teisest lähiriikides siiski oluliselt madalam (5-7%), sealjuures ei ole täpsustatud, kas on tegemist kõigi süstitavate antipsühhootikumide depoovormidega kokku või ainult atüüpiliste antipsühhootikumide süstitavate depoovormidega. Atüüpiliste antipsühhootikumide osakaal ravimkasutuses on tavaliselt väiksem kui tüüpiliste antipsühhootikumidel. Süstitavate atüüpiliste antipsühhootikumide depoovormide kasutamisel ei ole ilmnenud ootamatuid ja üliohtlikke ohutussignaale, mis oleks viinud nende ravimite turustamise lõpetamiseni.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Ravimit manustatakse intramuskulaarselt ainult sügava lihasesisese süstina gluteaalpiirkonda meditsiinitöötaja poolt, kellele on õpetatud sobivat süstimistehnikat Teenust viiakse läbi protseduuride toas.

Olansapiini manustamisel on vajalik täita täiendavaid nõudeid:

Pärast iga süsti tuleb patsienti jälgida meditsiiniuasutuses vastavalt kvalifitseeritud personali poolt vähemalt 3 tunni jooksul olansapiini üleannusega seotud sümptomite osas. Vahetult enne meditsiiniuasutusest lahkumist tuleb kinnitust leida sellele, et patsient on ergas, orienteeritud ning

tal puuduvad igasugused üleannustamise sümptomid. Üleannuse kahtluse korral peab tähelepanelik meditsiiniline järelevalve ja jälgimine jätkuma, kuni uuringud näitavad, et üleannustamise sümptomid on taandunud. Vastavalt kliinilisele vajadusele tuleks patsientidele, kellel tekkisid olansapiini üleannusele vastavad sümptomid, jälgimise perioodi pikendada 3 tunnini.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Eestis on taotluses toodud info kohaselt atüüpilisi antipsühhootikume kasutatud ja eeldatakse, et järgneva 5 aasta lõpuks kasutaks süstitavaid atüüpilise antipsühhootikumi depoovorme maksimaalselt ligi 500 patsienti (2,5-5,4% aastas). Tõenäoliselt on selline prognoos realistlik, arvestades asjaolu, et vaatamata raviviisi mugavusele on see valdava enamuse patsientide poolt siiski mitte eelistav suukaudsele ravile.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Kuigi süstitavate antipsühhootikumide pika toimeajaga depoovormid aitavad vähendada halvast ravisoostumusest tulenevat ravi ebaefektiivsust ja ennetada haiguse ägenemisi, ei pruugi need ravimid lahendada täielikult ravisoostumuse probleemi. Patsiendid võivad jääda ilmutata ka igakuistele süstetele. Suurim tõenäosus selleks on kognitiivse funktsiooni häirega patsientidel ja patsientidel kellel esineb kaasuvana sõltuvushäire (kaksikdiagnoos) või kaasuv afektiivne häire (depressioon). Ravimid ei saa aidata patsiente, kes neid ei tarvita.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1.teenuse osutaja;

Teenuse osutamine täiel määral või osalises mahus (ilma olansapiini kasutusega) on võimalik kõigi tervishoiuteenuste pakkujate juures kus personal omab vastavat väljaõpet.

9.2.infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Teenus ei nõua olemasolevast struktuurist erinevate osakondade/teenistuste olemasolu. Antipsühhootikumide plasmakonsentratsiooni monitoorimist ravi ajal süstitavate depooneuroleptikumidega ei soovitata (Takeuchi et al 2012).

9.3.personali täiendava väljaõppe vajadus;

Seal kus süstitavaid antipsühhootikume juba kasutatakse, ei nõua teenuse osutamine personali täiendavat väljaõpet. Oludes, kus seda ei ole tehtud on vaja personali koolitada (manustamistehnika, kõrvaltoimete esinemise jälgimine).

9.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Ei ole piiranguid mahu osas

9.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse osutajalt oodatakse vaimse tervise alaseid teadmisi ja oskusi ära tunda ja kästileda kasutatavate ravimite kõrvaltoimeid. Nende mittetundmine võib olla seotud halvema ravisoostumuse ja halvemate ravitulemustega.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Teenus on olnud rahastatud aastaid. Lisandub uus ravim, kehtiv loetelu eeldatavasti täieneb, ravivõimalused paranevad.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotluses on kirjeldatud piisava detailsusega ja õigesti teenuse osutamisega seonduvaid aspekte. Kokkuvõtte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravi süstitava atüüpilise antipsühhootikumi depoovormiga, 1 manustamiskord	

Ettepaneku esitaja	Eesti Psühiaatrite Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Kõrge - Raviviisi efektiivsus ja ohutus on tõestatud randomiseeritud kliiniliste uuringutega	
Senine praktika Eestis	Teenust on varasematel aastatel Eestis kasutatud piiratud mahus. Taotluse järgi saab teenust käesoleval hetkel 131 patsienti. Varasemate aastate kohta andmed puuduvad.	
Vajadus	Proгноositud: 2016-204 patsienti 2017-252 patsienti 2018-303 patsienti 2019-391 patsienti 2020-496 patsienti	
Muud asjaolud		
Kohaldamise tingimuste lisamine	Haigekassa avatud kohustuse puhul oleks mõistlik täpsustada ravi süstitava atüüpilise antipsühhootikumi depoovormiga ravijuhise tasandil	

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	
Taotluse number	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
 2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
 - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
 - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
 - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
 - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
 3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
 4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
 5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
 6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.
 7. Kokkuvõte
- Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja	Eesti Psühhiaatri Selts	Esindab psühhiaatria erialal töötavaid arste
Teenuse alternatiivid	Puuduvad	Kõik võrreldavad ravimid on ühes taotluses
Kulutõhusus		
Omaosalus		
Vajadus		
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused		
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta		

Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta

tao tlu se nr	<i>Tao tlus e nim etu s</i>	teenuse vastavu s tervish oiu arengu kavade le	kindlustat ud isikute omaosalus e kohaldam ise lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikind lustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimust est	teenuse vastav us Eestis aktsept eeritud eetikap rintsiipi dele	teenuse osutami seks vajaliku infrastr uktuuri olemaso lu jätkusu utlikkus e ja kvalitee di tagamis eks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatu olulisus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoi upoliitili ne prioriteet sus	Mär kuse id
	<i>vastab/ ei vasta tervishoiu arenguk avadele</i>	<i>saab/ei saa rakendada omaosalus t</i>	<i>vastab/ ei vasta eetikap rintsiipi dele</i>	<i>osutami seks infrastru ktuur on/ei ole olemas</i>	<i>nõu ab /ei nõu a tervi shoi u- tööt ajate täien dava t välja õpet</i>	<i>mõjuta b/ei mõjuta tervishoiu- töötajate koolitus tellimus t</i>	<i>oluli ne/vä he oluli ne eriala arengu seisuk ohalt</i>	<i>prioriteet ne/ vajalik/ või /vajalikkus kaheldav</i>		

Kasutatud kirjandus:

1. **Andreasen NC**, Carpenter WT Jr., Kane JM, Lasser RA, et al. (2005). **Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus**. **American Journal of Psychiatry** 162, 441–449
2. **Barnes TRE**, Shingleton-Smith A, Paton C (2009) Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. **Br J Psychiatry** 195:s37-s42.
3. **Castillo EG**, Stroup TS (2015) Effectiveness of long-acting injectable antipsychotics: a clinical perspective. **Evidence-Based Mental Health Online First**, published on April 8, 2015.

4. **European Medicines Agency.** Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia, EMA/CHMP/40072/2010 Rev.1. In effect from 01.04.2013.
5. **Fleischhacker WW,** Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, Baker R, Eramo A, McQuade RD, Carson WH, Walling D, Kane JM (2014) Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. **Br J Psychiatry** 205:135-144.
6. **Hasan A,** Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibault F (2013) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. **World Journal of Biological Psychiatry** 14:2-44.
7. **Hasan A,** Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibault F, Möller H-J (2013) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 3: Update 2015 management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. **World Journal of Biological Psychiatry** 16:142-170.
8. **Kane JM,** Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, McDonnell D (2010) Olanzapine long-acting injection: A 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 167:181-189.
9. [Lehman AF](#), [Lieberman JA](#), [Dixon LB](#), [McGlashan TH](#), [Miller AL](#), [Perkins DO](#), [Kreyenbuhl J](#) (2004) ; [American Psychiatric Association](#); [Steering Committee on Practice Guidelines](#). **Am J Psychiatry**. 161(2 Suppl):1-56.
10. **Llorca PM,** Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L (2013) Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. **BMC Psychiatry** 13:340, 17 pp.
11. **Majer H,** Gaughran F, Sapin C, Beillat m, Hennequin M, Treur M (2013) Efficacy of long-acting injectable antipsychotic therapies in maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison (MTC) of double-blind randomized clinical trials. **Value in Health** 16:A541.
12. **Takeuchi H,** Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M, (2012) **Schizophrenia Res** 134:219-225.