

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS  
KOOS TÄITMISJUHISTEGA**

<b>1. Taotluse algataja</b>	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Kopsuarstide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Riia 167, Tartu 50411
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel: 731 8990, faks: 731 8936
1.4 Taotleja e-posti aadress	eks@eks.org.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Prof. Alan Altraja Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse liige
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	■

<b>2. Taotletav tervishoiuteenus</b>	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	„Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral, 1000 mg“
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus	
<i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>	
<p>Taotluse eesmärk on rahastada alfa-1 proteinaasi inhibiitori (<math>\alpha</math>1-PI) asendusravi ning seeläbi kopsuemfüseemi progresseerumise pidurdamine alfa-1 proteinaasi inhibiitori geneetiliselt determineeritud raske puudulikkuse korral.</p>	

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Respreeza on näidustatud säilitusraviks emfüseemi progresseerumise pidurdamiseks täiskasvanutel, kellel on dokumenteeritud raske $\alpha_1$ proteinaasi inhibiitori (tuntud ka kui $\alpha_1$ antitrüpsiini, A1AT) geneetiliselt determineeritud puudulikkus (AATD) (nt genotüübid PiZ/Z, PiZ/null, Pinull/null, PiS/Z, PiS/null jt. haruldasemad variandid). Patsientidel peab olema AATD ravis kogenud kopsuarsti hinnangul kinnitust leidnud kopsuhaiguse progresseerumine (nt eeldatava forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorse mahu (FEV <sub>1</sub> ) vähenemine, füüsilise sooritusvõime võime halvenemine, emfüseemipõhise kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) ägenemiste sagenemine või $\alpha_1$ proteinaasi inhibiitori puudulikkusest johtuva emfüseemi radioloogiline progresseerumine).
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	<i>E88.0 – Mujal klassifitseerimata plasmavalkude ainevahetushäired</i> <i><math>\alpha_1</math>-antitrüpsiini vaegus</i>
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	

## Haiguse ülevaade

Tegemist on päriliku harvikaigusega, mis põhjustab  $\alpha_1$  antitrüpsiini (A1AT) puudulikkust (AATD). A1AT kaitseb kopsu ja maksa ensüümide eest, mida nimetatakse proteaasideks ja mida toodavad immuunsüsteemi rakud. A1AT puudumisel võivad need proteaasid lagundada kopsukoe, põhjustades KOK-i ja emfüseemi.

AAT puudulikkuse raskusastet hinnatakse seerumi AAT kontsentratsiooni järgi. A1AT protektiivseks tasemeks loetakse 11  $\mu\text{mol/L}$ . Sellest lävest madalamaid plasmakontsentratsioone seostatakse emfüseemi tekkega [1] (Tabel 1).

Rasketest AAT-puudulikkusega juhtudest esineb patsientidel enamasti PiZ/Z genotüüp (>95% juhtudest) [2]. Teised harvemini esinevad raske puudulikkusega genotüübid on PiZ/null ja Pinull/null [3].

*Tabel 1. Levinud Pi genotüüpide emfüseemi tekkerisk ja seerumi AAT kontsentratsioon*

Genotüüp	Seerumi tase ( $\mu\text{mol/L}$ )	Seerumi tase (mg/dL)	Emfüseemi risk
PiM/M (normaalne)	20-53	100-220	Madal
PiM/Z (päriliku geeni kandja)	12-35	60-150	Madal aga üle normi
PiS/Z (puudulikkus)	8-19	40-110	Mõõdukas
PiZ/Z (puudulikkus)	2.5-7	20-35	Kõrge
Pi(null/null) (puudulikkus)	0	0	Väga kõrge

Lühendid: AAT = alfa-1 proteinaasi inhibiitor; Pi = proteaasi inhibiitor

Allikas: [4]

## Raske AAT defitsiit.

Raske AAT puudulikkus on laastav haigus, mis mõjutab olulisel määral patsientide elukvaliteeti, nende igapäevaseid tegevusi ning töö- ja toimetulekuvõimet [5], [6]. Patsientidel on oluliselt vähenenud oodatav eluiga.

---

Uuringute põhjal jääb oodatav eluiga ravimata (AAT asendusravita) juhtudel vahemikku 54 kuni 59 aastat

---

## Haiguskoormus

AAT puudulikkusest põhjustatud kopsuemfüseem on raske, krooniline ja pidevalt progresseeruv haigus. Peamine sümptom on õhupuudus minimaalse aktiivsuse juures (nt majapidamistööd, pesemine ja riietumine, kõndimine ja trepist käimine), mis piirab oluliselt patsientide igapäevast

toimetulekuvõimet, liikuvust ja iseseisvust. Paljud patsiendid muutuvad koduseks ja haiguse hilistes faasides sõltuvad hapnikravist ja hoolekandjatest.

Patsiendid diagnoositakse üldjuhul 30.-40. eluaastates [7]. Emfüseemi tõttu väheneb patsientide võimekus töötada; patsiendid peavad kohanema füüsiliselt vähenõudlike töökohtadega ja kalduvad varakult pensionile jääma. See põhjustab koormuse eelkõige patsiendi perekonnale, kes peavad vähendama oma töötunde või töötamise lõpetama, et hoolekande kohustustega toime tulla. Paralleelselt koormatakse progresseeruvalt tervishoiusüsteemi, sealhulgas erakorralise meditsiini ja intensiivravi osakondi, kuid ka taastus- ja hooldusravi osakondi.

Küsitlus AAT puudulikkusega patsientide hulgas [8] leidis, et paljud patsiendid ei saanud õhupuuduse tõttu olla aktiivsed ja liikuvad; haiguse progresseerudes mõjutab see märkimisväärselt nende võimet elada normaalset ja täisväärtuslikku elu, kuna esinevad raskused tavapärase igapäevategevuste täitmisel. Patsiendid kaotavad järk-järgult iseseisvuse ja ei suuda töötamist jätkata [8].

Paljud patsiendid raporteerisid küsitluses ahastustunnet, mis tulenes iseseisvuse vähenemisest ja oma perekonnale koormaks muutumisest – seda sageli noores vanuses, kui alles perekonda üles kasvatatakse. Patsiendid tundsid ärevust enda ja oma perekonna tuleviku pärast. Mitmed vastajad raporteerisid, et haigus mõjutas nende sotsiaalset ja vaimset heaolu. Paljud vastajad rõhutasid suutmatust olla aktiivne ja liikuv õhupuuduse tõttu. Kaugelearenenud haiguse korral raporteerisid patsiendid märkimisväärselt mõju suutlikkusele elada normaalset ja täisväärtuslikku elu. Paljudel patsientidel olid raskused igapäevaste tegevustega toimetulekul, mis on seotud ärevuse ja depressiooniga [8].

Selleks, et mõista AAT-puudulikkuse mõju igapäevaelule, kirjeldati NICE'i raportis ühe patsiendi abikaasa sõnade läbi tema mehe haigusseisundi muutust läbi aja [9]:

*“Steve oli 42-aastane ja sel ajal mängis ta 3 korda nädalas jalgpalli, käis sagedasti ujumas ja nautis jalgrattaga sõitmist ja jõusaali.*

*Kolm aastat hiljem, 1999. aastal kolisime kokku elama – olime mõlemad eelnevalt abielus olnud ja kahe peale oli meil kolm poega. Mõne nädala jooksul märkasid, et Steve'il oli püsiv köha, nii et ma käisin peale, et ta arsti juurde läheks, kus tal diagnoositi KOK. Steve'i köha jätkus ja tal tekkisid hingamisraskused jalgpalli mängides ning peagi pidi ta jalgpallist loobuma. Seejärel pidi ta lõpetama ujumise ja rattasõidu.*

*Kaks aastat hiljem pidi ta loobuma oma töökohast – see oli meie jaoks majanduslikult raske löök ja ma valetaksin, kui ma ei ütleks, et hakkasin vihkama seda, et ta suitsetas noorena ja sai selle kohutava haiguse, mis meid nii tugevalt mõjutas. Ma ei suutnud uskuda kui kiiresti mu heas vormis mees muutus äkiliselt „vanaks“ – see jõudis mulle kohale, kui ma vaatasin tema 78-aastaselt isa redeleid mööda ronimas, meie puid lõikamas, samal ajal kui Steve seisis all, hoides redelit.*

*2008. aastal olin rongiga sõitmas Londonisse töökohtumisele kui sain kõne oma 16-aastaselt pojalt, kes küsis, mis ravimit Steve võtab, sest parameedikul oli vaja seda teada! Tulin rongilt maha ja hakkasin otse kodu poole liikuma – see oli maailma kõige pikem teekond. Kui ma jõudsin haiglasse, öeldi mulle, et Steve'i kops oli kokku langenud ja kuna tema teises kopsu maht oli väga piiratud, siis tal oli tekkinud südamepuudulikkus, kuid ta elustati. Ta kopsukokkulangemine kordus veelgi ning ta veetis jõulud ja aastavahetuse haiglas. Steve'il diagnoositi Alfa-1.“*

## **AAT puudulikkuse levimus**

### ***Levimus Eestis***

Eestit / Baltikumi nimetatakse **haiguse epitsentriks** – “Viikingi haiguseks”. Hinnatakse, et mutatsioon on tekkinud ca 2000 aastat tagasi just siinkandis.

21 Euroopa riiki hõlmanud AAT puudulikkuse uuringu [10] kohaselt on M/Z, S/Z ja Z/Z fenotüüpide esinemissagedusteks Euroopas vastavalt 2.77%, 0.1% ja 0.02%. Uuringus leiti, et Z-alleeli, seega siis S/Z ja eriti Z/Z levimus on Eestis kõrgem kui Euroopas keskmiselt.

Rasket AAT puudulikkust põhjustava PiZ/Z genotüübi levimus Eestis on hinnanguliselt 1:1636 elaniku kohta ehk kokku 776 isikut.

---

*Kõikidest kopsusiirdamise läbiteinutest moodustavad Eestis AAT puudulikkusest põhjustatud emfüseemiga patsiendid ligikaudu 1/8. KOK'i tõttu siirdatutest moodustasid AAT puudulikkusest põhjustatud emfüseemiga patsiendid aga ligi veerandi (23,1%).*

---

## **AAT puudulikkuse ravi**

AAT puudulikkuse ravi täna seisneb peamiselt KOKi sümptomite ravimises inhaleeritavate bronhodilataatorite, metüülksantiinide ja glükokortikosteroididega, millel on pinnapealne efekt, lühiajaline kasu ning mis ei ravi haiguse algpõhjust. Haiguse hilisemates staadiumites vajavad patsiendid tavapäraselt hapnikravi. Lõppstaadiumis haigust saab muude tingimuste sobivuse korral ravida kopsusiirdamise ja/või teatavate kopsuahahtu vähendavate menetlustega. Kuid kopsuahahtu vähendavate menetlustest rääkides peab mainima, et AAT defitsiidist põhjustatud emfüseemi osas on ravi läbiviimise näidustused oluliselt kitsamad, kui emfüseemi vormide korral, mis on tekkinud muudel põhjustel (inhalatsioonkahjustuse tõttu, nt suitsetamise tagajärjel).

## **Katmata vajadus AAT puudulikkuse ravis**

---

*Patsiendi kopsukoe tiheduse vähenemise aeglustamine võimaldab säilitada paremat terviseseisundit pikemat aega.*

---

Paremat terviseseisundit võib tõlgendada kui vähem ägenemisi ja tervishoiuviisi, mis vähendab koormust tervishoiusüsteemile, patsientidele ja hoolekandjatele. Samuti säilib patsiendil pikemat aega võimekus iseseisvalt toime tulla ja töötada.

Ainuke teadaolev ravi on doonori plasmast valmsitatud inimese alfa-1 proteinaasi inhibiitor.

AAT asendusravi Respreeza'ga aeglustab emfüseemiga patsientide kopsukoe hävimist ning haiguse progressiooni [11], lükates seeläbi edasi progressiooniga kaasneva elukvaliteedi languse ja kopsusiirdamise või kopsuahahtu vähendamise vajalikkuse.

## 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Teostatud PubMed otsing, märksõnadega „*antitrypsin deficiency*” + “*clinical trial*”, valikukriteeriumiks oli Respreeza't kajastavad ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid. Otsingu tulemusel leitud 2 uuringut on taotluses kajastatud.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

#### **RAPID [11]**

Uuringusse kaasati emfüseemiga mittesuitsetajaid vanuses 18–65 aastat, kellel esines raske A1AT puudulikkus (seerum kontsentratsioon  $<11\mu\text{M}$ ) ja FEV<sub>1</sub> vahemikus 35–70% eeldatavast.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid läbinud kopsusiirdamise, lobektoomia või kopsumahu vähendamise või olid nimetatute ootejärjekorras. Samuti jäeti välja patsiendid, kes olid suitsetanud viimase 6 kuu jooksul.

Uuring viidi läbi 28 keskuses 13 riigis.

Patsiendid randomiseeriti kahte rühma:

- Respreeza (n=93)
- Platseebo (n=87)

*Tabel 2. Patsientide põhinäitajad RAPID uuringu alguses*

	<b>Respreeza (n=93)</b>	<b>Platseebo (n=87)</b>
<b>Keskmine vanus</b>	53,8 (6,9)	52,4 (7,8)
<b>Meessoost</b>	48 (52%)	50 (57%)
<b>Valgenahaline</b>	93 (100%)	87 (100%)
<b>FEV<sub>1</sub> eeldatav (%)</b>	47,4% (12,1)	47,2% (11,1)
<b>AAT antigeeni seerumi kontsentratsioon (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	6,38 (4,62)	5,94 (2,42)
<b>Kopsutihedus KT (g/L)</b>		
TLC	45,5 (15,8)	48,9 (15,5)
FRC	47,6 (15,7)	50,7 (15,0)
Kombineeritud	46,6 (15,6)	49,8 (15,1)

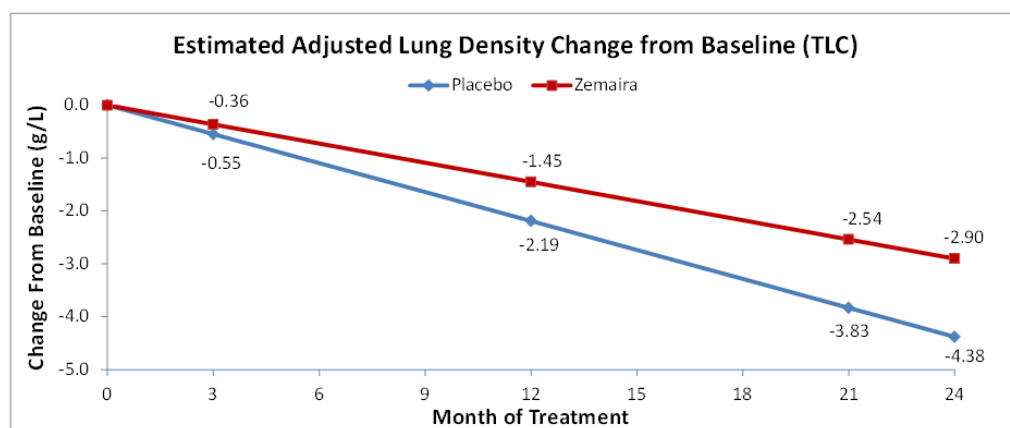
	<p>Andmed on n (%) või keskmine (standardhälve). AAT = <math>\alpha</math>1-antitrüpsiin; FEV1 = forsseeritud esimese sekundi maht; KT = kompuutertomograafia; TLC = kopsude kogumaht; FRC = funktsionaalne jääkmaht.</p> <hr/> <p><b><u>Patsientide iseloomustus</u></b></p> <p>Patsientide jaotus ravirühmade vahel oli tasakaalus (Tabel 2). Valdav osa (93%) patsientidest olid ZZ genotüübiga. 16 (9%) patsienti olid varasemalt saanud asendusravi, kuid mitte viimase 3 kuu jooksul enne randomiseerimist. Kõikide patsientide kopsufunktsioon oli oluliselt langenud: keskmine eeldatav FEV<sub>1</sub> % oli 48% eeldatavast.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Respreezat manustati intravenoosselt annusega 60 mg/kg üks kord nädalas 24 kuu jooksul.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusraviks oli platseebo, mida manustati samuti intravenoosselt kord nädalas.
4.2.4 Uuringu pikkus	2 aastat.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Aastane kopsukoe tiheduse vähenemine, mõõdetuna kompuuter-tomograafia (KT) abil 2 aasta jooksul.</p> <p>KT tehti kopsude totaalkapatsiteedi (<i>total lung capacity</i>, TLC) ja funktsionaalse reservkapatsiteedi (<i>functional residual capacity</i>, FRC) juures.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Esmase tulemusnäitaja tulemused on esitatud Tabel 3.</p> <p>Respreeza'ga ravitud uuringus osalejatel täheldati kopsukoe tiheduse vähenemise püsivat aeglustumist võrreldes platseebot kasutanud osalejatega:</p> <p><b><u>Kopsude totaalkapatsiteedi (TLC) järgi</u></b></p> <p>Kopsukoe tiheduse vähenemine aastas oli Respreeza kasutamisel väiksem (-1,45 g/L) kui platseebo kasutamisel (-2,19 g/L), mis näitas 34% vähenemist (absoluuterinevus 0,74 g/L/aastas). Vahe oli statistiliselt oluline (p=0,03) (Joonis 1).</p> <p><b><u>Funktsionaalse reservkapatsiteedi (FRC) järgi</u></b></p> <p>FRC analüüsis oli absoluuterinevus kopsukoe tiheduse vähenemises 0.48 g/L/aastas (Respreeza -1,54 g/L; platseebo -2.02 g/L), samuti Respreeza kasuks, kuid erinevus ei saavutanud statistilist olulisust (p=0,18).</p> <p><b><u>FRC ja TLC kombinatsiooni järgi</u></b></p>

Kopsukoe tiheduse vähenemine oli Respreeza kasutamisel väiksem (-1,5 g/l) kui platseebo kasutamisel (-2,12 g/L), mis näitas 29% vähenemist (absoluut erinevus 0,62 g/L/aastas). Tulemuste trend oli Respreeza kasuks, kuigi ei ulatunud statistiliselt olulise erinevuseeni (p=0,06).

**Tabel 3. Kopsukoe tiheduse aastane vähenemine, RAPID mITT**

Sissehingamise seisund	Kopsukoe tiheduse vähenemine aastas (SE)		Respreeza – platseebo vahe		
	Respreeza (N=92)	Platseebo (N=85)	Vahe (g/L/aastas)	95% CI	p-väärtus, ühepoolne
<b>TLC</b>	-1,45 (0,23)	-2,19 (0,25)	0,74	0,06; 1,42	0,03
<b>FRC</b>	-1,54 (0,24)	-2,02 (0,26)	0,48	-0,22; 1,18	0,18
<b>TLC ja FRC kombinatsioon</b>	-1,50 (0,22)	-2,12 (0,24)	0,62	-0,02; 1,26	0,06

Lühendid: CI = usaldusintervall; FRC = kopsu funktsionaalne reservkapaciteet; mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon; SE = standardviga; TLC = kopsude totaalkapaciteet.



**Joonis 1. Kopsukoe tiheduse langus (g/L) TLC staadium, 24 kuud (mITT populatsioon)**

Märkus: Zemaira on ravimi Respreeza nimetus Kanadas

**4.2.7 Teised tulemusnäitajad**

Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Teiseste eesmärkidena hinnati mitmeid funktsionaalseid ja sümptomaatilisi tulemusnäitajaid (nt ägenemiste arv, ägenemiste kestus ja raskusaste, FEV<sub>1</sub>, AAT kontsentratsioon, elukvaliteet ja ohutus).



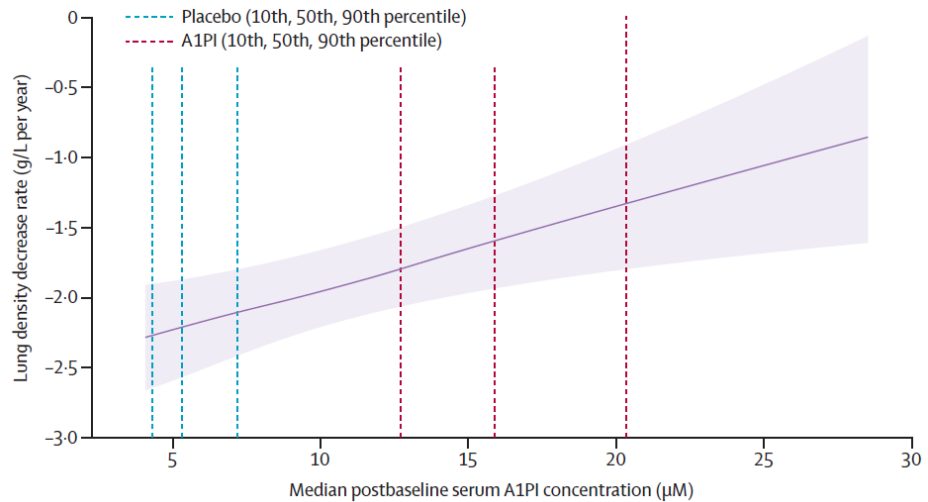
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Statistiliselt oluline erinevus esines AAT kontsentratsioonis, kus Respreeza tõstis oluliselt AAT kontsentratsiooni võrreldes platseeboga (Tabel 4).

*Tabel 4. A1ATkontsentratsiooni ( $\mu\text{M}$ ) muutus pärast 24 kuud ravi*

AAT kontsentratsioon	Respreeza (n=93)	Platseebo (n=87)	p-väärtus
<b>Antigeenne</b>	10,12 (3,52)	-0,07 (1,32)	p=0,02
<b>Funktsionaalne</b>	7,30 (2,50)	0,12 (0,96)	p=0,02

Ülejäänud teisesed tulemusnäitajad olid rühmade vahel sarnased. Keskmise seerumi AAT kontsentratsioon püsis uuringuperioodi (24 kuud) vältel stabiilne.



*Joonis 2. Kopsukoe tiheduse vähenemise määr mõõdetuna maksimaalse sissehingamise faasis e. kopsude totaalkapatsiteedi (TLC) juures vastavalt saavutatud AAT seerumikontsentratsioonile (A1PI). Varjuga on tähistatud 90% CI.*

Post-hoc analüüs leidis pöördvõrdelise seose kopsukoe tiheduse aastase vähenemise ja seerumi AAT kontsentratsiooni taseme vahel (p=0.03; Joonis 2).

Esmase efektiivsus analüüsi tulemus näitas, et keskmine erinevus CT-ga mõõdetud kopsutiheduse aastase languse määras oli Respreeza puhul 0,62 g/l/aastas, toetades järeldust Respreeza-ravi kliiniliselt olulise toime kohta emfüseemi progresseerumise vähendamisel A1A puudulikkusega patsientidel.

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  
Märkida uuringusse kaasatud isikute

**RAPID jätku-uuring [12]**

Sellesse avatud uuringusse kaasati 140 patsienti, kes olid läbinud RAPID uuringu (2 aastat ravi kas Respreeza või platseeboga). Patsiendid jaotati kahte rühma:

- Varajase alustamisega rühm (eelnevalt Respreeza't saanud patsiendid; n=76)
- Hilise alustamisega rühm (eelnevalt platseebot saanud patsiendid; n=64)

<p><i>arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Patsientide põhinäitajad uuringu alguses on väljatoodud Tabel 5.</p> <p><b>Tabel 5. Patsientide põhinäitajad RAPID jätku-uuringu alguses</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Varajane ravi alustamine (n=67)</b></th> <th><b>Hiline ravi alustamine (n=64)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vanus (aastad)</td> <td>56,4</td> <td>53,53</td> </tr> <tr> <td>Meessoost</td> <td>41 (54%)</td> <td>38 (59%)</td> </tr> <tr> <td>KMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>25,2 (4,1)</td> <td>25,9 (3,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>AAT puudulikkuse genotüüp</b></td> </tr> <tr> <td>SZ</td> <td>2 (3%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Z/null</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ZZ</td> <td>67 (88%)</td> <td>61 (95%)</td> </tr> <tr> <td>Muu</td> <td>6 (8%)</td> <td>3 (5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>AAT kontsentratsioon (µM)</b></td> </tr> <tr> <td>Antigeeni</td> <td>15,9 (3,7)</td> <td>5,9 (2,5)</td> </tr> <tr> <td>Funktsionaalne</td> <td>9,7 (2,7)</td> <td>2,4 (1,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Esitatud on keskmine (standardhälve) või n (%). KMI = kehamassi indeks.</p>		<b>Varajane ravi alustamine (n=67)</b>	<b>Hiline ravi alustamine (n=64)</b>	Vanus (aastad)	56,4	53,53	Meessoost	41 (54%)	38 (59%)	KMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 (4,1)	25,9 (3,6)	<b>AAT puudulikkuse genotüüp</b>			SZ	2 (3%)	0	Z/null	1 (1%)	0	ZZ	67 (88%)	61 (95%)	Muu	6 (8%)	3 (5%)	<b>AAT kontsentratsioon (µM)</b>			Antigeeni	15,9 (3,7)	5,9 (2,5)	Funktsionaalne	9,7 (2,7)	2,4 (1,4)
	<b>Varajane ravi alustamine (n=67)</b>	<b>Hiline ravi alustamine (n=64)</b>																																			
Vanus (aastad)	56,4	53,53																																			
Meessoost	41 (54%)	38 (59%)																																			
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 (4,1)	25,9 (3,6)																																			
<b>AAT puudulikkuse genotüüp</b>																																					
SZ	2 (3%)	0																																			
Z/null	1 (1%)	0																																			
ZZ	67 (88%)	61 (95%)																																			
Muu	6 (8%)	3 (5%)																																			
<b>AAT kontsentratsioon (µM)</b>																																					
Antigeeni	15,9 (3,7)	5,9 (2,5)																																			
Funktsionaalne	9,7 (2,7)	2,4 (1,4)																																			
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>																																					
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Mõlema rühma patsiendid said Respreeza't annusega 60 mg/kg nädalas.</p>																																				
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>2 aastat.</p>																																				
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Aastane kopsukoe tiheduse vähenemine, mõõdetuna kompuuter-tomograafia (KT) abil 2 aasta jooksul.</p>																																				

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

*Kopsukoe tiheduse languse aastane määr algtasemest 24. kuuni näitas statistiliselt olulist raviefekti 0,75 g/l/aastas ( $p=0,021$ ) (Tabel 6). Tulemus kinnitab Respreeza võimet aeglustada emfüseemi progresseerumist A1A puudulikkusega patsientidel.*

Kopsukoetiheduse muutus algtasemest 48. kuuni oli arvuliselt suurem varajase alguse rühmas (erinevus vastavalt 0,67 g/l ja 2,77% võrreldes hilisema alguse rühmaga).

Kopsukoe säilimist täheldati ka hilinevad alguse rühmas. Kopsukoetiheduse aastase vähenemise määrad olid peaaegu identsed võrreldes varajase alguse rühmaga (vastavalt -1,26 g/l/aastas ja -1,63 g/l/aastas) vahemikus 24. kuust kuni 48 kuuni, kui mõlemad rühmad said ravi Respreezaga.

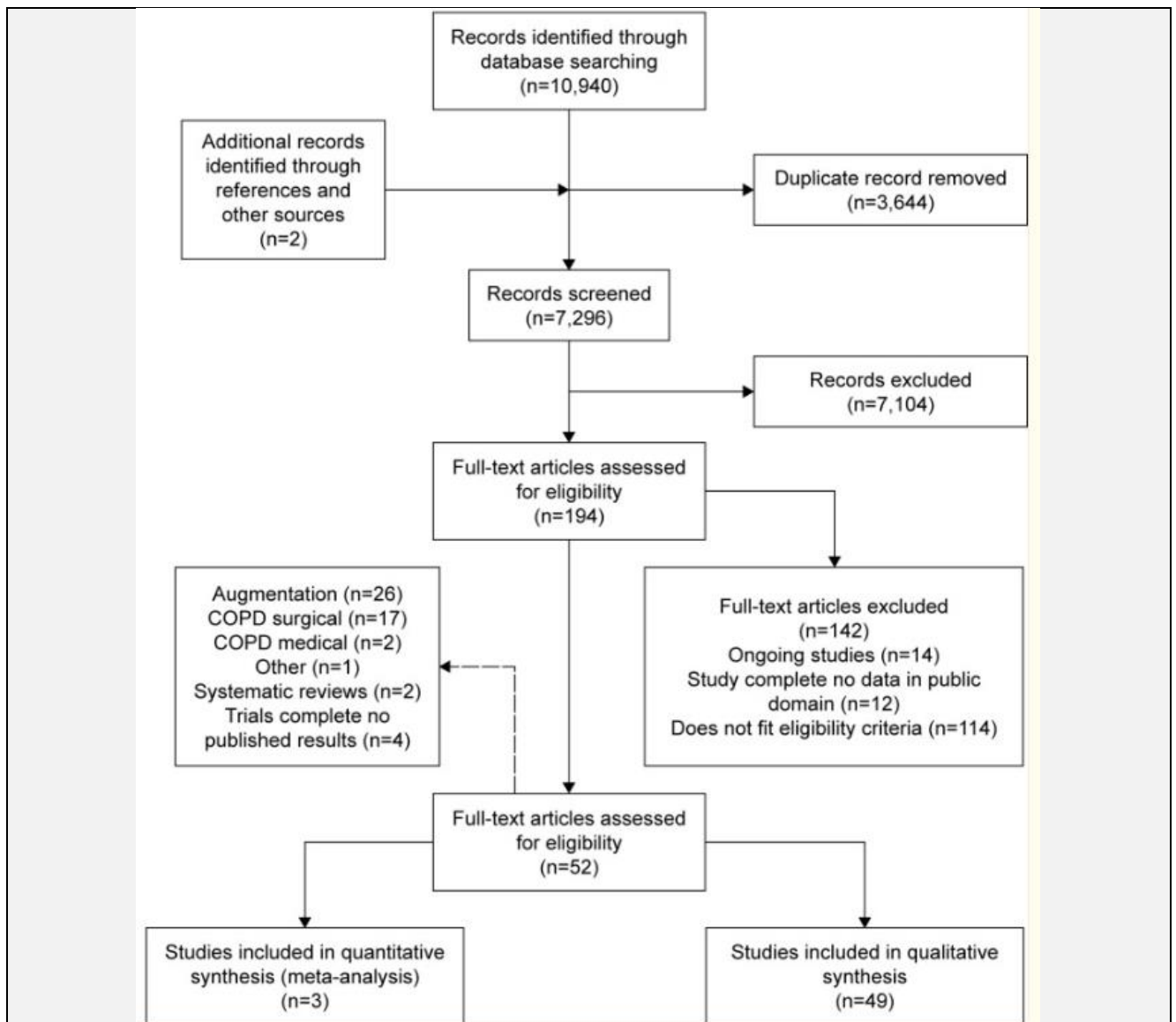
*Tabel 6. Kopsukoe tiheduse vähenemine aastas kopsu üldmahu (TLC) juures (mITT populatsioon)*

	Varajane alustus (N=75)	Hiline alustus (N=64)	Ravide vahe (g/L/aasta)	95% CI	p-väärtus, ühepoolne
<b>Uuringu algus kuni 24. kuu</b>	-1.51 (0.25)	-2.26 (0.27)	0.75	0.03; 1.47	0.021
<b>24. kuu kuni 48. kuu</b>	-1.63 (0.27)	-1.26 (0.29)	-0.37	-1.16; 0.42	0.823

Sulgudes on esitatud standardviga. Lühendid: CI = usaldusintervall; mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon.

Joonis 3 on esitatud kopsukoe tiheduse vähenemise määr patsientide hulgas, kes osalesid mõlemas uuringus (platseebokontrolliga RAPID ja avatud RAPID jätku-uuring; n=139). Need kumulatiivsed tulemused näitavad, et Respreeza muudab emfüseemi kulgu ja aeglustab selle progressiooni, sõltumata ajahetkest, mil ravi alustatakse. Teisalt on näha, et hilise alustusega patsiendid küll reageerisid ravile, kuid kopsukoe kadu ei suudetud piisavalt pidurdada, mis rõhutab varajase ravi alustamise tähtsust.

	<p><i>Joonis 3. Kopsukoe tiheduse vähenemise määr mõõdetuna maksimaalse sissehingamise faasis (kopsude totaalkapatsiteedi (TLC) juures); RAPID randomiseeritud kontrollitud uuring (RAPID-RCT)(graafiku vasak pool) ja RAPID avatud jätku-uuring (RAPID-OLE) (graafiku parem pool).</i></p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Kopsufunktsioon, elukvaliteet, seerumi AAT kontsentratsioon, ohutus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Sarnaselt RAPID uuringule, ei esinenud teiste tulemusnäitajate seas statistiliselt olulisi erinevusi.</p> <p>Keskmine seerumi AAT kontsentratsioon oli patsientidel enne Respreezaga ravi alustamist järjepidevalt alla 11 µM piirmäära. Pärast Respreezaga ravi alustamist püsis AAT kontsentratsioon üle 11 µM piimäära kõikidel ajahetkedel ning olid sarnased varajase alustusega rühmas (16,3 µM; 3.-48. kuu) ja hilise alustusega rühmas (16,6 µM; 27.-48. kuu).</p>
<p><b>Edgar RG, et al. (2017) [13] viisid läbi metaanalüüsi raske AAT-puudulikkuse ravi käsitlevatest uuringutest.</b></p> <p>Analüüsi kaasati 52 uuringut (n=5632), sealhulgas 26 uuringus käsitleti AAT asendusravi ning 17 uuringus kirurgilist ravi (eelkõige transplantatsiooni). Uuringute valik on kujutatud Joonis 4.</p>	



**Joonis 4. PRISMA voodiagramm**

Asendusravimitest esinesid uuringutes lisaks Respreeza'le (USA-s turustatakse nime all Zemaira) ravimid Prolastin, Prolastin-C, Aralast, Trypsone, Respitin ja Glassia. Annustamisskeemid olid vahemikus kord nädalas kuni kord kuus ning kõige levinum annus oli 60/mg/kg nädalas.

#### *Randomiseeritud kontrollitud uuringud (RCT)*

Tuvastati kolm RCT'd (sh Respreeza uuring RAPID), kus osales kokku 320 patsienti. Uuringute kestus oli 2-3 aastat ning kahes uuringu puhul järgnes avatud jätku-uuring.

Kõikides uuringutes oli üheks tulemusnäitajaks kompuutertomograafial mõõdetud kopsukoe tihedus, kuid ainult RAPID uuringus kasutati seda esmase tulemusnäitajana. Uuringud tõestasid, et asendusravi foonil oli kopsutiheduse kadu aeglasem võrreldes platseeboga, aeglustus emfüseemi progressioon.

#### *Kontrollgrupiga jälgimis-uuringud*

Tuvastati kuus kontrollgrupiga jälgimis-uuringut, mis kaasasid kokku 2610 patsienti.

Suurim neist oli USA AATD registri uuring, milles analüüsiti 1129 patsiendi andmeid. Patsiendid olid jaotatud kolme rühma: „püsival asendusravil“ (n=390), „osaliselt asendusravil“ (n=357) ja „ei saa asendusravi“ (n=382). 51,3% patsientidest manustati ravimit iganädalaselt. Kõikidel üksikjuhtudel ja ka summaarselt vähenes oluliselt FEV<sub>1</sub> langustempo.

Suremus oli 18,1% (n=204), kusjuures suremus oli oluliselt kõrgem patsientide hulgas, kes ei olnud kunagi asendusravi saanud (P<0,001).

FEV<sub>1</sub> määr langes aeglasemalt nendel asendusravi saavatel patsientidel, kelle FEV<sub>1</sub> oli 35-49% eeldatavast (-73,7 ± 6,8 vs -93,2 ± 8,9; p=0,03).

Muud väiksemad jälgimisuuringud kinnitasid samuti, et FEV<sub>1</sub> määr langeb aeglasemalt asendusravi saavatel patsientidel võrreldes platseebot saavate patsientidega (vastavalt asendusravi vs platseebo):

- Seersholm et al: -53 vs -75 mL/aastas (p=0,02)
- Wencker et al: -34,3 vs -49,2 m/L aastas (p=0,019)
- Tonelli, et al: +10,61 vs -36,96 m/L aastas (p=0,05)

Eelmainitud kolmes uuringus jaotati patsiendid uuringusse sisenedes kolme alarühma vastavalt FEV<sub>1</sub> määrale: FEV<sub>1</sub> <30%, 30-65% ja >65% eeldatavast. Leiti, et patsientidel, kelle FEV<sub>1</sub> oli <30% eeldatavast, ei kaasnenud asendusraviga FEV<sub>1</sub> paranemine. Kaks uuringut kolmest leidsid, et FEV<sub>1</sub> >60% patsientidel kaasnes asendusraviga oluline FEV<sub>1</sub> languse aeglustumine (-122,5 vs -48,9 m/L aastas; P=0,045 ja -108,7 vs -29,2 m/L/aastas; p=0,0006).

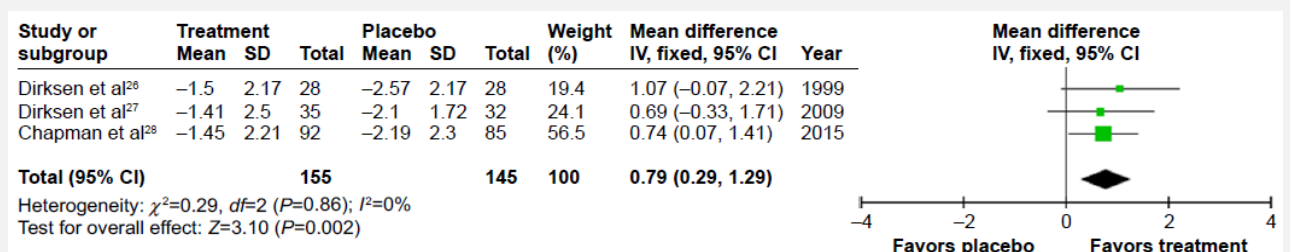
#### *Kontrollgrupita jälgimisuuringud*

Tuvastati 12 ilma kontrollrühmata jälgimisuuringut, mis kaasasid kokku 2526 patsienti. Uuringutes hinnati muuhulgas asendusravi ohutust ja taluvust.

Uuringute kohaselt oli AAT asendusravi ohutu ja hästi talutav. Enama kui 500 asendusravi annuse kohta esines ainult üks ravimiga seotud kõrvaltoime. Potentsiaalselt ravimiga seotuid kõrvaltoimeid oli 26; eelkõige oli tegemist kõrvaltoimetega, mis ka teiste valgupõhiste ravimite infusiooni ajal esinevad.

#### **Metaanalüüsi tulemuste kokkuvõte**

Metaanalüüs kinnitab, et asendusravi aeglustab emfüseemi progressiooni võrreldes platseeboga, mõõdetuna kopsutiheduse muutuse järgi kompuutertomograafia abil (Joonis 5).



**Joonis 5. Patsiendikesksed tulemusnäitajad, keskmine kopsutiheduse muutus aastas**

Jälgimisuuringud on näidanud, et patsientidel, kelle FEV<sub>1</sub> on >30% eeldatavast, kaasneb asendusraviga positiivne mõju FEV<sub>1</sub> määrale, võrreldes ravi mittesaamisega.

Uuringud erinevate AAT preparaatidega on tõestanud, et asendusravi on ohutu ja hästi talutav.

Kolme uuringu metaanalüüsi tulemused näitavad asendusravi paremust võrreldes platseeboga (Tabel 7).

*Tabel 7. AAT asendusravi randomiseeritud kontrollitud uuringute tulemuste ülevaade*

Tulemusnäitaja	Uuring		Dirksen, 1999 (n=56)	Dirksen, 2009 (n=67)	Chapman, 2015 (n=177)	Kaalitud keskmine tulemus vs platseebo
	Ravirühm					
Keskmine aastane muutus kopsukoe tiheduses	Asendus-ravi		-1,5	-1,41	-1,45	0,79
	Platseebo		-2,57	-2,1	-2,19	
	Keskmine (95% CI)	vahe	1,07 (-0,07, 2,21)	0,69 (-0,33, 1,71)	0,74 (0,07, 1,41)	
Keskmine FEV <sub>1</sub> % eeldatavast	Asendus-ravi		-2,11	N/A	-1,55	-0,56
	Platseebo		-1,47	N/A	-1,25	
	Keskmine (95% CI)	vahe	-0,64 (-1,61, 0,33)	N/A	-0,30 (-2,05, 1,45)	
Standardiseeri- tud keskmine muutus kopsude difusiooni- võimes (DLco)	Asendus-ravi		-0,19	-0,46	-2,2	-0,11
	Platseebo		-0,16	-0,34	-1,5	
	Keskmine (95% CI)	vahe	-0,12 (-0,64, 0,41)	-0,26 (-0,71, 0,18)	-0,04 (-0,33, 0,26)	

### Varasemad uuringud, mis viitavad üldsüremuse vähenemisele

Tõendid pikaajalisest suuremahulisest uuringust viitavad sellele, et A1AT asendusravi võib vähendada üldsüremust asendusravi saanud patsientidel võrreldes ravimata patsientidega [13].

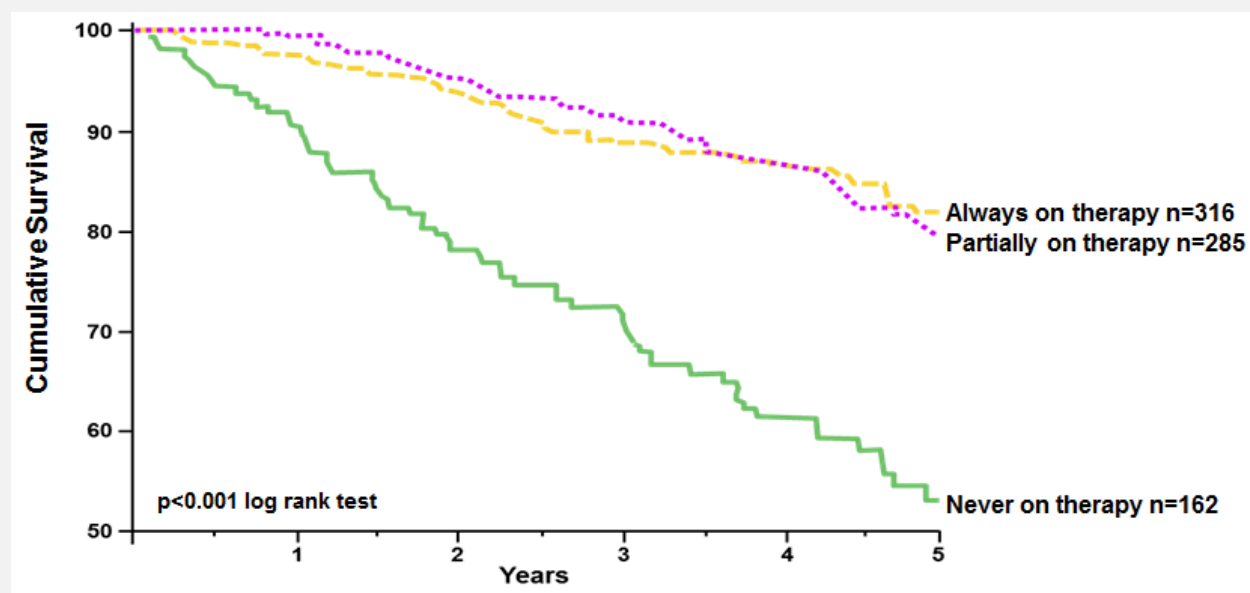
The National Heart Lung and Blood Instituudi (NHLBI) A1ATpuudulikkuse register loodi turustamisjärgse kohustusena pärast Prolastiini registreerimist.

1989. aasta märtsist kuni 1992. aasta oktoobrini registreeriti 37 USA keskuses kokku 1129 patsienti. Neist registreerunutest 390 olid pideval asendusravil, 357 osalise ajaga asendusravil ja 382 ei saanud kunagi ravi.

Analüüs patsientide hulgas, kelle FEV<sub>1</sub> väärtus oli <50% prognoositust näitas, et asendusravi vähendas üldsüremust (riskisuhe [RR] = 0,64, 95% CI 0,43 kuni 0,94; p = 0,02) võrreldes ravi mitte saanutega.

A1ATpuudulikkusega patsiendid, kes ei saanud asendusravi, lähenesid mediaan elulemusele 5nda aasta lõpus, samas kui A1ATasendusravi saanud patsiendid, säilitasid selge elulemuse eelise (vt. Joonis 6).

Patsientidel, kelle FEV<sub>1</sub> oli  $\geq 50\%$  eeldatavast, ei olnud kasu võimalik kindlaks teha, kuna andmed ei saavutanud vajalikku küpsusmäära.



Joonis 6 Kaplan-Meier'i kumulatiivse suremuse kõverad, esialgne FEV<sub>1</sub> on alla 50% prognoositust

#### 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

##### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	N/A
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	düspnoe, iiveldus, pearinglus, peavalu
Rasked kõrvaltoimed	Kõige tõsisematel juhtudel võivad allergilised reaktsioonid progresseeruda rasketeks anafülaktilisteks reaktsioonideks, isegi kui patsiendil ei ole varasemate manustamiste ajal ülitundlikkust tekkinud.
Võimalikud tüsistused	Ülitundlikkusreaktsioon (esineb aeg-ajalt, $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ patsiendil), anafülaktiline reaktsioon (esineb väga harva, $< 1/10\ 000$ patsiendil).

##### 4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi



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

*Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.*

Respreeza üldine kõrvaltoimete profiil on hästi talutav; enamik kõrvaltoimeid on kerged või mõõdukad.

Allergiliste (aeg-ajalt esinev) või anafülaktilist tüüpi (väga harva esinev) reaktsioonide korral võib osutada vajalikuks infusioon kohe katkestada olenevalt reaktsiooni olemusest ja raskusest. Šoki korral tuleb osutada erakorralist ravi.

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

On olemas tõenduspõhised andmed.

### 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. N/A – alternatiivi ei eksisteeri.		AAT puudulikkusest tuleneva progressiivse kopsukoe hävimise aeglustamiseks või peatamiseks puuduvad alternatiivsed ravivariandid.  AAT puudulikkusega patsiendid saavad ravi bronhodilataatorite ja põletikuvastaste glükokortikosteroididega, kuid selle ravi eesmärk on KOKi sümptomite leevendamine ja see ei oma mõju AAT puudulikkusest tulenevale kopsukoe hävimisele.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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. GOLD COPD ravijuhis [15]	2023	<p>- AAT asendusravi on loogiline lahendus takistamaks haiguse väljakujunemist või aeglustamaks haiguse progressiooni. Viimased uuringud näitavad haiguse progresseerumise aeglustumist (spiromeetrist) ning et aeglustumine on kõige efektiivsem patsientidel, kelle eeldatav FEV<sub>1</sub> on vahemikus 35% - 49%. Mitte suitsetanuid või suitsetamisest loobunud patsiente, kelle eeldatav FEV<sub>1</sub> on vahemikus 35%-60% hinnatakse AAT asendusraviks kõige sobivamateks [B]. Siiski soovitatakse hiljuti, kompuutertomograafial põhineval eesmärgil, läbiviidud uuringus, et ravi tuleks alustada kõigil AAT patsientidel, kelle FEV<sub>1</sub> &gt; 65%.</p>	<p>B kategooria:</p> <p>- andmed tulenevad piiratud patsientide arvuga randomiseeritud kontrollitud uuringutest (RCT) või RCT-de post hoc/ alagrupperi analüüsides või RCTde meta-analüüsides.</p> <p>- Madal RCT-de arv või esinevad olulised limitatsioonid (nt metodoloogilised vead, väike osalejate arv, lühike kestus, patsientide populatsioon erineb soovituslikust siht-rühmast).</p>
Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.			
2. Alpha-1 Foundation [16]	2016	<p>AAT puudulikkusega patsientidele on intravenoosne asendusravi <b>soovitatud</b>, kui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- postbronhodiltatoorne FEV<sub>1</sub> on &lt;= 65% eeldatavast *</li> <li>- esineb nekrotiseeriv pannikuliit ‡</li> <li>- juhul kui FEV<sub>1</sub> on &gt;65%, on soovitatud iga patsiendiga individuaalselt arutada ravi võimalust, võttes arvesse potentsiaalset kopsufunktsiooni languse vähendamist kui ka ravi kulu.‡</li> </ul> <p>Asendusravi <b>ei ole soovitatud</b> järgnevatel juhtudel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patsiendil on MZ genotüüp ‡</li> <li>- Kopsuhaigusega patsient, kes jätkab suitsetamist †</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Tugev soovitus, kõrgetasemeline tõenduspõhisus</li> <li>† Nõrk soovitus, madala kvaliteediga tõenduspõhisus</li> <li>‡ Tugev soovitus, madala kvaliteediga tõenduspõhisus</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Emfüseemi või bronhiektasiga patsiendid, kellel ei esine hingamisteede obstruktsiooni. †</li> <li>- Patsient saab maksahaiguse ravi ‡</li> <li>- Patsient on läbinud maksa siirdamise *</li> </ul>	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.	
3. Saksamaa COPD ravijuhis [17]	2018	<p>AAT asendusravi <b>soovitatud</b> patsientidel, kellel FEV<sub>1</sub> on 30-65% eeldatavast ja/või aastane FEV<sub>1</sub> kadu &gt;50 ml.</p> <p>Individuaalsel alusel tuleks kaaluda asendusravi patsientidel, kes on lõpetanud suitsetamise, kuid kelle kopsufunktsiooni langus progresseerub kiiresti ning FEV<sub>1</sub> on &gt;65%</p> <p>Asendusravi <b>ei ole soovitatud</b> raske funktsionaalse puudulikkuse korral (FEV<sub>1</sub> ≤30%) ning juhul kui kopsufunktsioon on normaalne ja aastane FEV<sub>1</sub> kadu on &lt;50ml.</p>	N/A
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.	
4. Hispaania COPD ravijuhis [18]	2017	<p>AAT asendusravi on soovitatud emfüseemiga patsientidel, kellel on raske AAT puudulikkus ja PiZZ fenotüüp või haruldased puudulikkuse variandid.</p>	N/A
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.	
5. Tšehhi COPD ravijuhis [19]	2013	<p>Regulaarse AAT asendusraviga tuleb ravida AAT puudulikkusega patsiente, kelle FEV<sub>1</sub> on 30-60% eeldatavast, kes ei ole aktiivsed suitsetajad.</p>	N/A
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.	
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega			

Erinevalt tüüpilistest KOKi patsientidest on AAT puudulikkusega patsiendid nooremad – haigus diagnoositakse 30.-40. eluaastates. AAT asendusravi aeglustab kopsukoe hävimist. Seoses sellega aeglustub patsiendil elukvaliteedi langus ning eeldatavalt pikeneb eluiga. Lükkub edasi kopsusiirdamise või kopsumahu vähendamise operatsiooni vajadus. Patsiendil säilib pikemat aega täisväärtuslik elu ja töövõime.

AAT asendusravi on hetkel ainus ravi, mis on näidustatud spetsiifiliselt AAT puudulikkusega patsientide haiguse progressiooni aeglustamiseks.

### **Tüüpilisi elukvaliteedi näitajaid ei saa AAT puudulikkuse korral rakendada**

AAT puudulikkus on hiiliv haigus. Standardselt mõõdetav FEV<sub>1</sub> püsib suhteliselt kaua heal tasemel, samas kui selle foonil toimub pidev kopsukoe lagunemine. FEV<sub>1</sub> muutus toimub alles kopsukoe olulise vähenemise korral. Seetõttu ei kajasta FEV<sub>1</sub> kasutamine elukvaliteedi näitajana haiguse tegelikku ja pidevat süvenemist. Emfüseemi progressioon mõõdetuna kompuutertomograafiaga (kopsukoe tihedus) võib jätkuda, isegi kui FEV<sub>1</sub> on stabiilne.

Tavapärastelt on FEV<sub>1</sub> kasutatud peamise indikaatorina kopsuhaiguse esinemise, progressiooni ja raskusastme määramiseks. Emfüseemi jaoks on FEV<sub>1</sub> aga ebasobilik esindaja – täpsem on kasutada kopsude difusioonivõimet (mida mõõdetakse transfertesti abil). Need kaks näitajat korreleeruvad kliinilistes uuringutes, kuid mõlemat mõõdetakse väga suure spetsiifikaga ning nad ei paku sama informatsiooni kliinilise fenotüübi kohta või progressioonimäära või stabiilsuse kohta [18].

## **6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

*Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.*

Respreeza soovitatav annus on 60 mg kehamassi 1 kg kohta, mis manustatakse üks kord nädalas intravenoosse infusiooni teel.

Infusioonid tuleb manustada alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse ravis kogenud tervishoiuspetsialisti järelevalve all.

#### Manustamisviis

Respreeza't manustatakse intravenoosse infusiooni teel, kasutades spetsiaalset eraldi infusiooniliini, infusiooni kiirusega ligikaudu 0,08 ml kehamassi 1 kg kohta minutis. Infusiooni kiirust võib kohandada olenevalt selle talutavusest patsiendil. Soovitatava annuse 60 mg kehamassi 1 kg kohta infundeerimiseks kulub ligikaudu 15 minutit.

## **7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	SA TÜK Kopsukliinik ja SA PERH Pulmonoloogiakeskus
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorne, statsionaarne ja/või päevaravi
7.3 Raviarve eriala	Pulmonoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	≥1
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Täiendavat väljaõpet ei ole vaja.	
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>	
Kohene valmisolek olemas.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	N/A
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Kliiniliste uuringute raames on kasutatud (RAPID ja RAPID-OLE)
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	N/A
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	N/A
8.6 Ravi tulemused Eestis	RAPID ja RAPID-OLE tulemused

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta

5

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	7	$52/2=26$	910
2. aasta	$7+8+5=20$	$52 (7 \text{ pt}) + 52/2 (13\text{pt})=35$	3500
3. aasta	$20+5=25$	$52 (20\text{pt}) + 52/2 (5\text{pt})=47$	5875
4. aasta	$25+5=30$	$52 (25\text{pt}) + 52/2 (5\text{pt})=48$	7200

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

### Patsientide arv

Vastavalt Tervisarengu Instituudi statistikale (Tabel 8) on Eesti Haigekassa raviarvetel kajastatud patsientide arv diagnoosil E88.0 järgmine:

**Tabel 8. Isikute arv, kellel esines vastava aasta jooksul raviarvel vähemalt ühe korra E88.0 diagnoos põhi- või kaasuva diagnoosina.**

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>E88.0</b>	24	38	42	43	50	62	61	55	85

*Märkus: Kui isikul oli ühel aastal kaks või enam E88.0 diagnoosiga raviarvet, siis statistikasse võeti ajaliselt kõige varasem raviarve ehk üks isik esineb statistikas vaid ühe korra aasta jooksul. Isikute arvud ei ole aastati summeeritavad, kuna sama inimene võib statistikas esineda ühe korra igal aastal.*

Tervise Arengu Instituudi andmete põhjal (Tabel 9) võib eeldada, et Eestis elab hetkel 239 patsienti, kellel on viimasel 5-l aastal raviarvetel kasutatud diagnoosi E88.0

**Tabel 9. Isikute arv, kellel esines vastava aasta jooksul raviarvel vähemalt ühe korra E88.0 diagnoos põhi- või kaasuva diagnoosina.**

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Kokku
<b>E88.0</b>	24	28	24	20	24	33	25	18	43	<b>239</b>

*Märkus: Kui ühel isikul oli E88.0 diagnoosiga raviarveid enam kui ühel aastal, siis statistikasse võeti vaid ajaliselt kõige varasem raviarve ehk üks isik esineb statistikas vaid ühe korra kogu vaadeldud perioodi jooksul. Isikute arvud on aastati summeeritavad, sest üks inimene esineb statistikas vaid ühe korra kogu vaadeldud perioodi kohta.*

Samas tuleb arvestada, et diagnoosikood E88.0 kaasab 2 diagnoosi:

- $\alpha$ 1-antitrüpsiini vaegus
- Bisalbumineemia

Diagnooside omavaheline jaotus ei ole teada. Seega puudub täpne ülevaade kui paljud nendest patsientidest põevad AAT vaegust. Patsientide arvu täpne prognoosimine keeruline ka seetõttu, et eeldatavalt on tegemist aladiagnoositud haigusseisundiga.

TAI statistikas puudub informatsioon patsiendi kopsufunktsiooni osas, seega ei saa täpselt hinnata kui suur osa patsientidest on asendusraviks sobilikud.

Eesti kopsuarstidelt kogutud informatsiooni alusel võime eeldada, et Eestis on ca 30 diagnoositud AAT defitsiidiga ja sellest põhjustatud emfüseemiga patsienti.

Kõiki patsiente tuleb hinnata ravikõlblikkuse ja raviks sobivuse kriteeriumite (vt. punkt 12.5) järgi. Hinnanguliselt võib raviks sobilikke patsiente olla kuni 15 patsienti.

Nendest 15-st patsiendist võiksid esimesel aastal alustada ravi ligi pooled (7 patsienti), ning teisel aastal teine 50% (8 patsienti).

Lisaks eeldame, et igal järgneval aastal lisandub kuni 5 uut patsienti.

#### **Eeldatav annus**

60 mg /kg; 80 kg patsiendi korral, 4800 mg, ehk 5 viaali (1000 mg) nädalas.

NB! Eeldades raviskeemi sagedust ning intravenoosselt infusiooni vajadust on tõenäoline, et ravisoostumus jääb 75% - 80% juurde, kuna paratamatult tekivad aasta jooksul igal patsiendil olukorrad, kus patsient ei saa ravile tulla. Ravisoostumust ei ole antud prognoosis arvesse võetud.

#### 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
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Pulmonoloogia</i>	<i>60%</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Pulmonoloogia</i>	<i>40%</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Lisandub õe vastuvõtu maksumus.

10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	N/A
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Ei.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	100%
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> .	Ei kaasne.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	N/A
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Alternatiivsed raviviisid puuduvad. Kui alternatiivse ravi all silmas pidada KOK ravi üldisemalt, siis tagab AAT asendusravi lühema töövõimetuslehe.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	N/A

<b>11. Kulud ja kulutõhusus</b>		
11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus		
Esitab ravimitootja		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitab ravimitootja		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
N/A		



Toome välja NICE hinnangu, mis kätkeb endas samu küsimusi, mis vajaksid arutelu ka Eesti haigekassaga. Nimelt:

- NICE tunnistab igati haiguse raskust ning ravi vajalikkust
- NICE tunnistab, et Respreeza ravi tagaks olulise kliinilise eelise.
- Probleemkohana tuuakse välja patsientide arvu ebakindlus
- Probleemkohana tuuakse välja mudeli tulemuste mittevastavuse eeldatavatele efektiivsus piirmääradele, samas tunnistades, et mudelis ei ole võimalik rakendada eluliselt olulisi näitajaid, mis parandaksid mudeli tulemust.

**NICE hinnangu protseduur Respreeza osas jätkub, toome ära vahehindamise kokkuvõtte (2019) [20], mille käigus otsustati täiendavate andmete kogumise vajadus.**

*“The committee acknowledged that A1PI deficiency is a rare condition that has a substantial effect on patients and families.*

*It understood that there was an unmet need for an effective treatment that protects people from the effects of infection and exposure to environmental toxins.*

*It noted that people with A1PI deficiency altered their behaviour because of their vulnerability to lung tissue damage, with people often avoiding social interaction to reduce infection risk.*

*It noted that the population eligible for treatment was uncertain and could be affected by introducing screening and defining treatment starting criteria.*

*The committee considered that the available evidence showed that human A1PI reduced the rate of lung density decline more than placebo.*

*It noted that it was plausible that A1PI treatment could provide benefits in quality of life, walking distance and lung function, although this was unproven.*

*The committee concluded that A1PI improves survival, but there was substantial uncertainty in the available evidence and the size of this benefit was unknown.*

*Overall, the committee considered that, human A1PI could provide meaningful clinical benefits.*

*Taking into account the most plausible assumptions in the economic model, the committee was aware that the most plausible ICER was substantially above that normally considered value for money for highly specialised technologies, and that human A1PI did not meet the criteria for an additional QALY weight.*

*The committee was also aware that some benefits associated with human A1PI had not been captured appropriately in the modelling, including quality-of-life benefits for both patients and carers, survival benefits in the UK population and benefits of lung transplant.*

*It noted that including uncaptured benefits for patients and carers would improve the value for money of A1PI treatment, but the nature and size of the effects of survival and lung transplant were unknown.*

*Bearing in mind that the preferred ICER was substantially above that normally considered value for money for highly specialised technologies and the additional risks posed by the large and potentially increasing population, it was not plausible that the uncaptured benefits would mean that A1PI treatment could be considered value for money.”.*

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

Ravimi hinna tõttu on valmisolek omaosaluse kandmiseks äärmiselt ebatõenäoline.

## 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Ebatõenäoline. Ravi rakendatakse kitsa spetsialistide ringi poolt rangetel näidustustel.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Ebatõenäoline. Ravi rakendatakse kitsa spetsialistide ringi poolt ning määratletud on ravile sisenemis- ja väljumiskriteeriumid.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Tubakasuits on emfüseemi tekkimise ja progresseerumise tähtis riskifaktor. Seetõttu on tungivald soovitatav suitsetamisest loobuda ja vältida tubakasuitsu keskkonnas.  Suitsetamisest loobumine on Respreeza kasutamise eelduseks.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Optimaalse kasutamise tingimused on sätestatud punktis 12.5.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Eelkõige peame asendusravi vajalikuks just nendel patsientidel, kellel eeldatavalt haigus kulgeb raskelt, kelle puhul võib eeldada liigvarajast ning kiiret töövõime- ja toimetuleku langust ning kelle puhul võib eeldada, et nad suure tõenäosusega vajaksid tulevikus kopsusiirdamist.</p> <p>Haiguse raskemat kulgu saab eeldada kombineerides olemasolevat geneetilist informatsiooni haiguse kulu objektiivse hindamisega. Hindamine eeldab erialaekspertide poolset kogemust.</p> <p>Selle eesmärgiga pakume välja järgmised piirangud:</p> <p>Intravenooset asendusravi <math>\alpha_1</math>-antitripsiiniga (AAT-ga) alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel täiskasvanud patsientidel järgmiste tingimuste korral:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Patsiendil on raskekujuline pärilik AAT puudulikkus (määratud nii genotüübiliselt kui fenotüübiliselt [näiteks PiZ/Z fenotüüp või muud haruldased puudulikkust determineerivad variandid] ning defineeritud kui seerumi AATD tase <math>&lt;11 \mu\text{mol/L}</math> (<math>&lt;600 \text{ mg/L}</math>) ja on välja kujunenud ning kopsuarsti poolt diagnoositud sellest tingitud emfüseem ja/või bronhieктаasid või esineb nekrotiseeriv pannikuliit;</li><li>2) FEV<sub>1</sub> on <math>\geq 30\%</math> eeldatavast.</li></ol> <p>Täiendava tugeva ravisoovituse annab kiire ja tõendatud FEV<sub>1</sub> langus, mis on defineeritud kui 12 kuu FEV<sub>1</sub> langus ületab 50 mL.</p> <p>Patsient peab olema vähemalt 18-aastane ning mitte suitsetav;</p>	

Ravi lõpetamise kriteerium: „Kui 1 aasta möödumisel ravi alustamisest inimese AAT’ga (kood \*\*\*R) ei ole vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul patsiendil esineva kopsuemfüseemi progresseerumine ravi tulemusel kliiniliselt oluliselt paranenud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga, lõpetatakse ravi selle preparaadiga.“

Ravi lõpetatakse ka juhul, kui patsient ei allu ravirežiimile.

Kokkuvõtteks: AATD raskemad vormid haaravad tihti tööealist patsientuuri, tuues kaasa järkjärgulise töövõime languse, raske kopsukahjustuse. Olemasolev ravi on täna pigem sümptomaatiline ning ei suuda peatada jätkuvat kopsukoekahjustust. Nimetatud patsiendid moodustavad arvestatava osa Eesti kopsusiirdamise patsientidest. Keskmine elulemus peale kopsusiirdamist on aga vaid 5 aastat. Seega on AATD patsientide jaoks kriitiline haiguse kulu aeglustamine ning kopsusiirdamise vajaduse edasilükkamine.

Kuigi Eestis on kõrge AATD levimus, sealjuures raskema kliinilise kuluga mutatsioonide levimus, on tegemist harvikaigusega ning asendusraviks sobilike patsientide arv on väike.

Loodame koostöös haigekassaga leida võimaluse soodustada asendusravi just seda kõige enam vajavatele ning sellist enim kasu saavatele patsientidele.

### 13. Kasutatud kirjandus

- [1] American Thoracic Society and European Respiratory Society, “American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 168, no. 7, pp. 818–900, Oct. 2003, doi: 10.1164/rccm.168.7.818. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14522813/>
- [2] D. L. DeMeo and E. K. Silverman, “Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk,” *Thorax*, vol. 59, no. 3, pp. 259–264, Mar. 2004, doi: 10.1136/thx.2003.006502. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985567/>
- [3] G. Rachelefsky and D. K. Hogarth, “Issues in the diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency,” *J Allergy Clin Immunol*, vol. 121, no. 4, pp. 833–838, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1183. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313128/>
- [4] M. Mohanka, D. Khemasuwan, and J. K. Stoller, “A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency,” *Expert Opin Biol Ther*, vol. 12, no. 6, pp. 685–700, Jun. 2012, doi: 10.1517/14712598.2012.676638. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22500781/>
- [5] S. Manca *et al.*, “Health-related quality of life in emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency,” *European Respiratory Journal*, vol. 42, no. Suppl 57, Sep. 2013 [Online]. Available: [https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl\\_57/1802](https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/1802)
- [6] R. M. Kaplan and A. L. Ries, “Health-related quality of life in emphysema,” *Proc Am Thorac Soc*, vol. 5, no. 4, pp. 561–566, May 2008, doi: 10.1513/pats.200706-080ET. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453372/>

- [7] C. M. Greene *et al.*, “Alpha-1 antitrypsin deficiency: a conformational disease associated with lung and liver manifestations,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 31, no. 1, pp. 21–34, Feb. 2008, doi: 10.1007/s10545-007-0748-y. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18193338/>
- [8] Alpha-1 Alliance, “Alpha-1 Alliance Policy Report.” 2013 [Online]. Available: <http://alpha1.org.uk/wp-content/uploads/2013/10/Alpha-1-Antitrypsin-Deficiency-Policy-Report-England.pdf>
- [9] Alpha-1 Awareness UK, “Alpha 1 Awareness UK Newsletter - Issue 22,” 2018 [Online]. Available: <https://files.alpha1.uk/newsletters/Newsletter-2018-03.pdf>
- [10] I. Blanco, F. J. de Serres, E. Fernandez-Bustillo, B. Lara, and M. Miravittles, “Estimated numbers and prevalence of PI\*S and PI\*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries,” *Eur Respir J*, vol. 27, no. 1, pp. 77–84, Jan. 2006, doi: 10.1183/09031936.06.00062305. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16387939/>
- [11] K. R. Chapman *et al.*, “Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha 1$  antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial,” *Lancet*, vol. 386, no. 9991, pp. 360–368, Jul. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60860-1. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26026936/>
- [12] N. G. McElvaney *et al.*, “Long-term efficacy and safety of  $\alpha 1$  proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe  $\alpha 1$  antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE),” *Lancet Respir Med*, vol. 5, no. 1, pp. 51–60, Jan. 2017, doi: 10.1016/S2213-2600(16)30430-1. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916480/>
- [13] R. G. Edgar, M. Patel, S. Bayliss, D. Crossley, E. Sapey, and A. M. Turner, “Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review,” *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, vol. 12, pp. 1295–1308, 2017, doi: 10.2147/COPD.S130440. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496314/>
- [14] “Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 158, no. 1, pp. 49–59, Jul. 1998, doi: 10.1164/ajrcm.158.1.9712017. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655706/>
- [15] GOLD, “GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2023 REPORT).” 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc., 2022 [Online]. Available: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
- [16] R. A. Sandhaus *et al.*, “The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult,” *Chronic Obstr Pulm Dis*, vol. 3, no. 3, pp. 668–682, Jun. 2016, doi: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848891/>
- [17] C. Vogelmeier *et al.*, “[Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology],” *Pneumologie*, vol. 72, no. 4, pp. 253–308, Apr. 2018, doi: 10.1055/s-0043-125031. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523017/>

- [18] M. Miravittles *et al.*, “Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase,” *Arch Bronconeumol*, vol. 53, no. 6, pp. 324–335, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.arbres.2017.03.018. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477954/>
- [19] V. Koblizek *et al.*, “Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care,” *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, vol. 157, no. 2, pp. 189–201, Jun. 2013, doi: 10.5507/bp.2013.039. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733084/>
- [20] NICE, “Human alpha1-proteinase inhibitor for treating emphysema ID856 | Guidance | NICE,” 2019. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10017/documents>

Taotluse esitamise kuupäev	24/11/2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	NA