

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Nefroloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	Telefon: 7318276, faks 7318276
1.4 Taotleja e-posti aadress	Mai.rosenberg@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	ENS – dr. Mai Rosenberg
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	Telefon 7318276
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Mai.rosenberg@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<b>§ 59. Tervishoiuteenuste osutamisel kasutatav bioloogiline ravi</b>  Bioloogiline ravi eculizumabiga atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord

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

### 2.3. Taotluse eesmärk

Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Eesti Nefroloogide Selts koostöös Tartu Ülikooli õppejõududega koos vastutavad Eesti Vabariigis neeruhaigete kõrgetasemelise ravi eest. Käesoleval ajal oleme jõudnud arusaamisele, et kuigi taotletava kallihinnalise bioloogilise ravimi, Eculizumabi, kohta ei ole atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) puhul pika-aegseid randomiseeritud uuringuid, on selle kasutamine harvikaiguse, aHUS korral on igati näidustatud, sest patogeneesimehhanismid on välja selgitatud, haigus tabab peamiselt noori inimesi ning eriti neid, kellel on leitud teatavad geenimutatsioonid. Harvikaiguste puhul on väga raske korraldada randomiseeritud pika-aegseid uuringuid. Paljud spetsialistid on arvamusel, et praegu, 21.sajandil vajame me tõenduspõhiseid vastuseid palju kiiremini, kui seda võimaldavad pika-aegsed uuringud. Veelgi enam, tulenevalt aHUS kulust on kontrollgrupi moodustamine komplitseeritud ja eba-eetiline, sest haigus progresseerub kiiresti ja ravimata juhtudel lõpeb surmaga. Varasemalt on kasutusel olnud peamiselt plasmavahetus, kuid see on osutunud paljudel haigetel ebaefektiivseks.

Momendil on Tartu Ülikooli Kliinikumis üks 30-ndates eluaastates noor naine hemodialüüsravil, kellel on 1 kord siirdatud neer, milles oli aHUS taasteke ning ilma Eculizumabi ravita ei või uut neerusiirdamist ette võtta vastavalt Euroopa ravijuhenditele ( <http://www.european-renal-best-practice.org/> juba 2013, ravijuhend uuendamisel).

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

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

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

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

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

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

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgruppi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p><b>NB!</b> Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Ecilizumab (brändinimi Soliris, Alexion <a href="http://www.soliris.net/">http://www.soliris.net/</a> ) on monoklonaalne antikeha, komplemendi inhibiitor, mis on näidustatud aHUS ravis, et inhibeerida komplemendi -vahendatud trombootiline mikroangiopaatia.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p><i>D59.3 Hemolüütilis-ureemiline sündroom</i></p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (aHUS) on harvhaigus, mis avaldub peamistelt lastel ja noortel inimestel. Levimuse kohta on suhteliselt vähe andmeid: Euroopas kuni 2,7-5,5 juhtu / 1 miljoni elaniku kohta aastas (Taylor et al. 2010). Kuid Eestis on momendil teada viimase 5 aasta jooksul vaid üks patsient Tartu Ülikooli Kliinikumis (30-ndates eluaastates noor naine, 2011) ja üks aHUS kahtlusega 14 –aastane laps (ka TÜK-s, 2016).</p> <p>aHUS puhul tekib sama-aegne mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia, trombotsütopeeni ja äge neerupuudulikkus. aHUS kliiniline pilt sarnaneb Shiga-toksiinist põhjustatud HUS-ga ning alati peab diferentsiaal-diagnostiliselt seda arvestama (George et al, 2014; UpToDate, Loirat et al, 2016).</p> <p>Tekkepõhjus teadmata, 70% juhtudest seotud geneetilise ja/või komplemendi süsteemi omandatud abnormsustega (Noris et al 2005, UpToDate). aHUS puhul on primaarselt tegemist komplemendi geeni(de) mutatsioonidega või autoatikehadega komplemendi faktor H vastu (CFH). Patogeneetiliselt aktiveerub komplemendi alternatiivne tee, mis põhjustabki vastava kliinilise sümptomatoloogia. Niisiis, aHUS on harv geneetiline haigus, mis põhjustab vitaalsete organite progresseeruvat kahjustust: ajuinsult, südameinfarkt, neerupuudulikkus, surm (George et al, 2014; UpToDate, Loirat et al, 2016).</p> <p>Ravi osas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuni lähiminevikuni ravi puudus</li> <li>• Prognoos oli halb, suremus esmahaigestumisel 8%, ellujäänutest ~50% arenes lõppstaadiumi neerupuudulikkus 3 a. jooksul</li> <li>• Neerusiirikus oli taasteke 50-80% 2 a. jooksul</li> <li>• Tänapäevane uus ravi: komplemendi inhibiitor – Ecilizumab</li> </ul> <p>(George et al, 2014; UpToDate, Loirat et al, 2016, Waters et al, 2011).</p>	

#### 4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Otsingu märksõnad olid „eculizumab AND „atypical hemolytic uremic syndrome“, „atypical hemolytic uremic syndrome treatment“.

Valikukriteeriumiks olid täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid. Otsingu tulemusel leiti vastavalt 291 ning 657 artiklit, milledest valdav osa olid juhupõhised artiklid ning juhupõhiste artiklite ning kirjanduse ülevaated.

1. Legendre et al „Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome.“ N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.

Tegemist on Alexion Pharmaceuticals kliinilis uuringu, prospektiivse kohortuuringu publikatsiooniga. Uuringu eesmärgiks on hinnata eculizumabi ohtust ja efektiivsust atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi korral nendel juhtudel kui plasmaferees ei ole tulemuslik. Tegemist on mitterandomiseeritud (open-label, single arm) kliinilise uuringuga. (NCT00844545). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00844545> ClinicalTrials.gov numbers, NCT00844545 [adults] and NCT00844844 [adolescents]; C08-003 ClinicalTrials.gov numbers, NCT00838513 [adults] and NCT00844428 [adolescents])

2. Christoph Licht et al „Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies“, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424817/> Prospektiivne kohortuuring (Alexion Pharmaceuticals)
3. Julien Zuber et al „Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies“ <http://www.nature.com/nrneph/journal/v8/n11/full/nrneph.2012.214.html> Ülevaade 28 haigusjuhupõhisest artiklist ning prospektiivne kohortuuring (viide 1, 2)
4. Greenbaum et al „Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome“ <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026> prospektiivne kohortuuring
5. Palma et al. **Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome.** Blood Med. 2016 Apr 12;7:39-72. doi: 10.2147/JBM.S36249. eCollection 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835139/> - MEDLINE otsingu põhine kirjanduse ülevaade, hindamaks eculizumabi tõendus põhjust, toimet ja ohutust (kokkuvõte: Recent consensus guidelines and our extensive review support that the drug has become the treatment of choice for patients of all ages with aHUS.“)

Lisaks kasutasime teadaolevaid ravijuhendeid, konsensusdokumente.

6. NICE Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1> **Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome.** Highly specialised technologies guidance [HST1] Published date: 28 January 2015
7. NORD (The National Organization for Rare Disorders) <http://nordphysicianguides.org/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-ahus/>

Bernard et al, **Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome** Intractable Rare Dis Res. 2014 May; 3(2): 34–45. doi: 10.5582/irdr.2014.01001

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204535/>

8. Hispaania konsensusdokument: Campistola et al „*An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document*“ *Nefrologia (English Version)* 2013;33:27-45 doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781 <http://www.revistanefrologia.com/en-publicacion-nefrologia-articulo-an-update-for-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-diagnosis-treatment-a-X2013251413002681>

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel: metaanalüüse ei ole, leidus prospektiivseid kohortuuringuid; tegemist on harvikaigusega, mistõttu valdavalt leidub juhupõhiseid artikleid.

1. *Legendre et al: prospektiivne kohortuuring* – patsiendid (12-aastased ja vanemad), kellel oli atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom said 26 nädala jooksul ravi eculizumabiga. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle oli trombotsütopeenia, neerukahjustus
2. *Christoph Licht et al: prospektiivne kohortuuring* – kasutab sama andmestikku
3. *Julien Zuber et al: ülevaade 28 haigusjuhupõhisest artiklist ning prospektiivsest kohortuuringust (viide 1, 2)*
4. *Greenbaum et al: prospektiivne kohortuuring* – 22 patsienti vanuses 5 kuud kuni 17 aastat; 16 olid esmasdiagnoositud haigusjuhud, 12 patsienti olid eculizumabile eelnevalt saanud plasmavahetust;
5. *Palma et al. – kirjanduse ülevaade*

4.2.1  
Uuringu  
sihtgrupp ja  
uuritavate  
arv  
uuringugru  
ppide lõikes  
*Märkida*  
*uuringusse*  
*kaasatud*  
*isikute arv*  
*uuringugru*  
*pi lõikes*  
*ning nende*  
*lühiseloome*  
*ustus, nt.*  
*vanus,*  
*sugu,*  
*eelnev ravi*  
*jm.*

1. 12-aastased ja vanemad patsiendid (37 patsienti), kellel oli diagnoositud atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (trombotsütopeenia ja neerukahjustus (Trial 1) ning kes olid eelneva 8 nädala jooksul saanud plasmafereesi, kuid trombotsütopeenia kliiniliselt olulise paranemistendentsita, püsis neerukahjustus (Trial 2)
2. Trial 1, uuringusse kaasati 17 patsienti (16 täiskasvanut, üks teismeline, kellel diagnoositi aHUS ja süvenev TMA (trombootiline mikroangipaatia); 13 patsienti jätkasid uuringuperioodi (26 nädalat) järel ravi; teiseks aastaks oli eculizumab-ravil 11 patsienti (kahel patsiendil halvenes neerufunktsioon, mistõttu nad jäid uuringust välja). Keskmine ravi kestus eculizumabiga oli 100 nädalat (2–145) nädalat.  
  
Trial 2, uuringusse kaasati 20 patsienti (15 täiskasvanut ja viis teismelist); 19 patsienti jätkas raviga uuringuperioodi lõppedes  $\geq 78$  nädalat. Kahe aasta pärast olid ravil 18 patsienti, keskmine ravi kestus oli 114 nädalat (26–129 nädalat ).  
  
Terminaalse komplemendi pärssimine mõlemas Trialis.
3. Juhupõhisete artiklite alusel: 24 patsiendil sh 11 lapsel on kasutatud aHUS raviks eculizumabi kas natiivneeru (n 14) või siirdatud neeru (n10) korral. 62,5% leiti vastav geenimutatsioon. 19 patsienti olid plasmavahetusele resistentsed ning kolmel patsiendil arenes allergiline reaktsioon või lõpetati ravi patsiendipoolse ebamugavuse tõttu, kaks patsienti said eculizumabi esmase ravina. 21 juhul oli ravi eculizumabiga edukas – aHUS paranemine (eelnevalt hematoloogilised kõrvalkaldded, neerukahjustus, kesknärvisüsteemi haaratus, gangreen) –

	<p>neli patsienti viiest ei vaja dialüüsi, 8 patsiendil paranes neerufunktsioon osaliselt, 10 patsienti paranes täielikult. Ravi mediaan oli 6,8 kuud (2...22 kuud)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 15 lapsel, kellel kasutati raviskeemis eculizumabi 93% taastus trombotsüütide arv, 80% ei kordunud TMA (trombootiline mikroangiopaatia), 57% paranes eGFR, ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanutele.</li> <li>b. Neljal lapsel on eculizumab olnud raviskeemis neerusiirdamise järgselt, hoidmaks ära haiguse taasteket – siirdamisjärgselt (15...39 kuud) probleeme ei olnud.</li> </ol> <p>4. 22 patsienti vanuses 5 kuud kuni 17 aastat; 16 olid esmasdiagnoositud haigusjuhud, 12 patsienti olid eculizumabile eelnevalt saanud plasmavahetust; pärast 26. ravinädalat oli TMA (trombotsüütiline mikroangiopaatia) taandunud 64% patsientidest, hematoloogilised ja neerunäitajad paranesid enamikul; ohtusalast lisateavet uuringuga esile ei tulnud</p> <p>5. -</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p><b>Eculizumab on monoklonaalne IgG 2/4 antikeha, mis pärsib komplemendi kaskaadi, sidudes selle terminaalse komponendi C5.</b></p> <p><i>ClinicalTrials.gov numbers, NCT00844545 [adults] and NCT00844844 [adolescents]; C08-003 ClinicalTrials.gov numbers, NCT00838513 [adults] and NCT00844428 [adolescents]: All patients received open-label eculizumab administered intravenously on the following dose schedule: <u>Induction dose - 900 mg per week for four weeks and a dose of 1200 mg one week later; Maintenance dose – 1200 mg every two weeks. Patients who received plasma exchange or infusion during the eculizumab treatment period received a supplemental dose of 600 mg within one hour before plasma infusion or within one hour after the completion of each plasma exchange.</u></i></p> <p><u><i>NICE ravijuhend: Eculizumab is given intravenously in adults as initial treatment at a dose of 900 mg for 4 weeks, then as maintenance treatment at a dose of 1200 mg on week 5 and then every 12–16 days. The summary of product characteristics for eculizumab states that 'treatment is recommended to continue for a patient's lifetime, unless discontinuation of treatment is clinically indicated'. Patients under 18 years with a body weight of 40 kg or more are treated in line with the adult dosing recommendations. Paediatric patients with a body weight below 40 kg have their dose adjusted by body weight.</i></u></p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>1. Tulenevalt haiguse kulust on kontrollgrupi moodustamine komplitseeritud, varasemalt on kasutuses olnud plasmavahetus, kuid uuringusse kaasati patsiendid, kellel plasmavahetus oli ebaefektiivne.</p> <p>2009.a ja 2010.a ravijuhendite alusel (<i>Ariceta, G. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. <i>Pediatr. Nephrol.</i> 24, 687–696 (2009)</i> Taylor et al <i>Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. <i>Br. J. Haematol.</i> 148, 37–47 (2010)</i>) on eculizumab 24h jooksul esmavaliku ravim koos plasmafereesiga.</p>

	<p>Enne ecilizumabi turuletulekut oli esmavalikuks plasmavahetus (viide: the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society ravijuhend 2009), kuid vastus ravile on erinev ning umbes 40% patsientidel tüsistus haigus lõppstaadiumi neerupuudulikkusega või patsient suri. Haiguse taastekke tõttu on komplitseeritud ka organsiirdamine.</p>										
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>1. 26 nädalat 2. 26 nädalat 3. - 4. 26 nädalat 5. -</p>										
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p><i>Alexion Pharmaceuticals:</i> Trombotsütopeenia vähenemine, saavutada 26. ravinädalaks trombotsüütide hulga normaliseerumine (<math>\geq 150 \times 10^9/L</math>), TMA kordumise ärahoidmine – sümptomaatika puudumine (trombotsütopeenia vähenemine üle 25%, plasmavahetuse vajadus, dialüüsivajadus) 12 järjestikuse nädala jooksul</p> <p>LDH <math>\leq</math> ULN vähemalt kahel järjestikusel mõõtmisel (<math>\geq 4</math> nädala vältel)</p> <p><i>Licht et al</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>End points</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Primary</b></td> </tr> <tr> <td><b>Trial 1</b></td> <td>Platelet count increase: change in platelet count from baseline to week 26 and the proportion of patients with platelet count normalization (<math>\geq 150 \times 10^9/l</math>; proportion of patients with platelet count normalization sustained for at least two consecutive measurements for <math>\geq 4</math> weeks was an additional analysis)</td> </tr> <tr> <td><b>Trial 2</b></td> <td>TMA event-free status: absence of all the following for <math>\geq 12</math> consecutive weeks: (1) a decrease in platelet count of <math>&gt;25\%</math>, (2) plasma exchange/infusion, and (3) new dialysis</td> </tr> <tr> <td><b>Trials 1 and 2</b></td> <td>Hematologic normalization: platelet count normalization (<math>\geq 150 \times 10^9/l</math>) and LDH <math>\leq</math> ULN sustained for at least two consecutive measurements, which span a period of <math>\geq 4</math> weeks</td> </tr> </tbody> </table>	End points	Definition	<b>Primary</b>		<b>Trial 1</b>	Platelet count increase: change in platelet count from baseline to week 26 and the proportion of patients with platelet count normalization ( $\geq 150 \times 10^9/l$ ; proportion of patients with platelet count normalization sustained for at least two consecutive measurements for $\geq 4$ weeks was an additional analysis)	<b>Trial 2</b>	TMA event-free status: absence of all the following for $\geq 12$ consecutive weeks: (1) a decrease in platelet count of $>25\%$ , (2) plasma exchange/infusion, and (3) new dialysis	<b>Trials 1 and 2</b>	Hematologic normalization: platelet count normalization ( $\geq 150 \times 10^9/l$ ) and LDH $\leq$ ULN sustained for at least two consecutive measurements, which span a period of $\geq 4$ weeks
End points	Definition										
<b>Primary</b>											
<b>Trial 1</b>	Platelet count increase: change in platelet count from baseline to week 26 and the proportion of patients with platelet count normalization ( $\geq 150 \times 10^9/l$ ; proportion of patients with platelet count normalization sustained for at least two consecutive measurements for $\geq 4$ weeks was an additional analysis)										
<b>Trial 2</b>	TMA event-free status: absence of all the following for $\geq 12$ consecutive weeks: (1) a decrease in platelet count of $>25\%$ , (2) plasma exchange/infusion, and (3) new dialysis										
<b>Trials 1 and 2</b>	Hematologic normalization: platelet count normalization ( $\geq 150 \times 10^9/l$ ) and LDH $\leq$ ULN sustained for at least two consecutive measurements, which span a period of $\geq 4$ weeks										
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><i>Alexion Pharmaceuticals:</i> <b>Trial 1</b> – ecilizumab ravi seostus trombotsüütide arvu suurenemisega 26. ravinädalaks (keskmine <math>73 \times 10^9/L</math>, [CI], <math>40 \times 10^9/L</math> ... <math>105 \times 10^9/L</math>; <math>P &lt; 0.001</math>) – viide tabelile 2 <a href="http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1208981">http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1208981</a> <b>Trial 2</b> – ecilizumab ravi foonil saavutati 80% juhtudest esmane tulemusnäitaja 26. ravinädalaks</p>										

	<p><i>Christoph Licht et al</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Trial 1</th> <th colspan="3">Trial 2</th> </tr> <tr> <th>Parameter</th> <th>26-Week analysis (N=17)</th> <th>1-Year analysis<sup>a</sup> (N=17)</th> <th>2-Year analysis<sup>b</sup> (N=17)</th> <th>26-Week analysis (N=20)</th> <th>1-Year analysis<sup>a</sup> (N=20)</th> <th>2-Year analysis<sup>b</sup> (N=20)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><i>Primary end points</i></td> </tr> <tr> <td>Mean change from baseline in platelet count, × 10<sup>9</sup>/l (95% CI)</td> <td>73<sup>c</sup> (40–105)</td> <td>91<sup>c</sup> (67–116)<sup>d</sup></td> <td>75<sup>c</sup> (54–96)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Normalization of platelet count, n/N (%)</td> <td>14/17 (82)</td> <td>15/17 (88)</td> <td>15/17 (88)</td> <td>18/20 (90)</td> <td>18/20 (90)</td> <td>18/20 (90)</td> </tr> <tr> <td>TMA event-free status, n/N (%)</td> <td>15/17 (88)</td> <td>15/17 (88)</td> <td>15/17 (88)</td> <td>16/20 (80)</td> <td>17/20 (85)</td> <td>19/20 (95)</td> </tr> <tr> <td>Hematologic normalization, n/N (%)</td> <td>13/17 (76)</td> <td>15/17 (88)</td> <td>15/17 (88)</td> <td>18/20 (90)</td> <td>18/20 (90)</td> <td>18/20 (90)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Greenbaum et al</i> TMA leevendus 21 patsiendil (95%), sekkumine (intervention) TMA tõttu vähenes, 31. ravipäevaks oli ei vajanud plasmavahetust üksi 10 patsiendist, kes esialgu seda vajanud oli. 18 patsiendil (82%) normaliseerus kliiniline vereanalüüs (1 – 153 ravipäeva, mediaan 55 ravipäevaks). Trombotsütoopenia lahenes 21 patsiendil (95%)</p>								Trial 1			Trial 2			Parameter	26-Week analysis (N=17)	1-Year analysis <sup>a</sup> (N=17)	2-Year analysis <sup>b</sup> (N=17)	26-Week analysis (N=20)	1-Year analysis <sup>a</sup> (N=20)	2-Year analysis <sup>b</sup> (N=20)	<i>Primary end points</i>							Mean change from baseline in platelet count, × 10 <sup>9</sup> /l (95% CI)	73 <sup>c</sup> (40–105)	91 <sup>c</sup> (67–116) <sup>d</sup>	75 <sup>c</sup> (54–96)	NA	NA	NA	Normalization of platelet count, n/N (%)	14/17 (82)	15/17 (88)	15/17 (88)	18/20 (90)	18/20 (90)	18/20 (90)	TMA event-free status, n/N (%)	15/17 (88)	15/17 (88)	15/17 (88)	16/20 (80)	17/20 (85)	19/20 (95)	Hematologic normalization, n/N (%)	13/17 (76)	15/17 (88)	15/17 (88)	18/20 (90)	18/20 (90)	18/20 (90)							
	Trial 1			Trial 2																																																											
Parameter	26-Week analysis (N=17)	1-Year analysis <sup>a</sup> (N=17)	2-Year analysis <sup>b</sup> (N=17)	26-Week analysis (N=20)	1-Year analysis <sup>a</sup> (N=20)	2-Year analysis <sup>b</sup> (N=20)																																																									
<i>Primary end points</i>																																																															
Mean change from baseline in platelet count, × 10 <sup>9</sup> /l (95% CI)	73 <sup>c</sup> (40–105)	91 <sup>c</sup> (67–116) <sup>d</sup>	75 <sup>c</sup> (54–96)	NA	NA	NA																																																									
Normalization of platelet count, n/N (%)	14/17 (82)	15/17 (88)	15/17 (88)	18/20 (90)	18/20 (90)	18/20 (90)																																																									
TMA event-free status, n/N (%)	15/17 (88)	15/17 (88)	15/17 (88)	16/20 (80)	17/20 (85)	19/20 (95)																																																									
Hematologic normalization, n/N (%)	13/17 (76)	15/17 (88)	15/17 (88)	18/20 (90)	18/20 (90)	18/20 (90)																																																									
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p><i>Alexion Pharmaceuticals:</i> TMA mitte kordumine, sekkumise vajaduse puudumine; plasmavahetuse teostamise vajadus; Aneemia parenemine ≥20 g/L esialgsest väärtusest. Seerumi kreatiniini vähenemine ≥25%, eGFR suurenemine ≥15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, proteiinuuria vähenemine võrreldes esialgse väärtusega (haigestumisest)</p> <p><i>Licht et al</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"><i>Secondary</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>TMA outcomes</b></td> <td>TMA event-free status (secondary in trial 1 only)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>TMA intervention rate: the number of PE/Pis and new dialysis (interventions/patient per day); rate during the pre-eculizumab period compared with</td> </tr> </tbody> </table>							<i>Secondary</i>		<b>TMA outcomes</b>	TMA event-free status (secondary in trial 1 only)		TMA intervention rate: the number of PE/Pis and new dialysis (interventions/patient per day); rate during the pre-eculizumab period compared with																																																		
<i>Secondary</i>																																																															
<b>TMA outcomes</b>	TMA event-free status (secondary in trial 1 only)																																																														
	TMA intervention rate: the number of PE/Pis and new dialysis (interventions/patient per day); rate during the pre-eculizumab period compared with																																																														



		the rate during eculizumab treatment period
		Complete TMA response: hematologic normalization plus improvement in renal function (25% reduction from baseline in serum creatinine in two consecutive measurements for $\geq 4$ weeks)
	<b>Hematologic outcomes</b>	Change in hemoglobin $\geq 20$ g/l from baseline
		LDH $\leq$ ULN
	<b>Renal function parameters<sup>a</sup></b>	eGFR increase $\geq 15$ ml/min per 1.73 m <sup>2b</sup> . Serum creatinine decrease $\geq 25\%$ . Improvement in proteinuria by $\geq 1$ grade. Chronic kidney disease improvement of $\geq 1$ stage <sup>23</sup>
	<b>Change in HRQoL</b>	Change in EQ-5D <sup>22</sup> using TTO value set for US population. Attainment of MID in US TTO value (0.06) <sup>24</sup>
	<b>Pharmacokinetics/pharmacodynamics</b>	Peak and minimum serum eculizumab concentrations. Hemolysis assay <sup>25</sup>
	<b>Additional</b>	Proteinuria: change in grade according to dipstick measurement (negative, trace 1+, 2+, 3+, and 4+)
		Urine protein-to-creatinine ratio
		Change in urine protein-to-creatinine ratio from baseline
4.2.8 Teiste tulemusnäit ajate tulemused	<p><i>Alexion Pharmaceuticals:</i> Keskmine eGFR muutus esmasest väärtuses esimese aasta jooksul on märgatavam neil patsientidel, kellel alustatud raviga esimese seitsme päeva jooksul (57 vs. 23 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, p = 0.0098), pärast esimest aastat 17/21 ja 36/76 patientidest <math>\leq 7</math> ja <math>&gt; 7</math> day gruppidest, õnnestus saavutada eGFR paranemine. Varasema aHUS diagnoosimise korral oli ravi foonil neerufunktsiooni paranemise osas tulemus parem.</p> <p><b><u>Trial 1</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>trombootiline mikroangiopaatia</i>; 88% patsientidest (15/17) ei olnud trombootilist sõndmust ravi vältel, 15 patsienti ei vajanud ravi vältel plasmafereesi</li> <li>- <i>neerufunktsioon</i>: 26. ravinädalaks eGFR paires (Trial 1: keskmiselt +32 ml/1.73 m<sup>2</sup>; 95% CI, 14...49; P = 0.001; Trial 2: keskmiselt +6 ml/1.73 m<sup>2</sup>; 95% CI, 3...9; P&lt;0.001). Paranenud neerufunktsioon püsis ka 60. nädalal. Paranenud neerufunktsiooniga kaasnes proteinuuria vähenemine. Trial 1 ei vajanud 4/5 patsientidest dialüüsi. Varasem ravi</li> </ul>	

eculizumabiga parandas tulemusnäitajaid. (P = 0.007 in trial 1 and P<0.001  
 Varasema diagnoosimise korral paranes proteinuuria.

*Christoph Licht et al*

	Trial 1			Trial 2		
<b>Parameter</b>	<b>26-Week analysis (N=17)</b>	<b>1-Year analysis<sup>a</sup> (N=17)</b>	<b>2-Year analysis<sup>b</sup> (N=17)</b>	<b>26-Week analysis (N=20)</b>	<b>1-Year analysis<sup>a</sup> (N=20)</b>	<b>2-Year analysis<sup>b</sup> (N=20)</b>
<i>Primary end points</i>						
Mean change from baseline in platelet count, × 10 <sup>9</sup> /l (95% CI)	73 <sup>c</sup> (40–105)	91 <sup>c</sup> (67–116) <sup>d</sup>	75 <sup>c</sup> (54–96)	NA	NA	NA
Normalization of platelet count, n/N (%)	14/17 (82)	15/17 (88)	15/17 (88)	18/20 (90)	18/20 (90)	18/20 (90)
TMA event-free status, n/N (%)	15/17 (88)	15/17 (88)	15/17 (88)	16/20 (80)	17/20 (85)	19/20 (95)
Hematologic normalization, n/N (%)	13/17 (76)	15/17 (88)	15/17 (88)	18/20 (90)	18/20 (90)	18/20 (90)
<i>Secondary end points</i>						
TMA and hematologic outcomes						
Complete TMA response, n/N (%)	11/17 (65)	13/17 (76)	13/17 (76)	5/20 (25)	7/20 (35)	11/20 (55)

	LDH $\leq$ ULN, n/N (%)	14/17 (82)	15/17 (88)	15/17 (88)	19/20 (95)	19/20 (95)	19/20 (95)
	Increase in hemoglobin concentration of $\geq$ 20 g/l from baseline, n/N (%)	11/17 (65)	13/17 (76)	13/17 (76)	9/20 (45)	10/20 (50)	13/20 (65)
	Mean change in haptoglobin level from baseline, g/l (s.d.)	0.5 (0.44)	0.6 (0.41)	0.9 (0.38)	-0.1 (0.52)	0.3 (0.61)	0.5 (0.64)
	Renal outcomes						
	Increase in eGFR of $\geq$ 15 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> , n/N (%) <sup>e</sup>	8/17 (47)	9/17 (53)	10/17 (59)	1/20 (5)	3/20 (15)	8/20 (40)
	Decrease in serum creatinine level of $\geq$ 25%, n/N (%) <sup>e</sup>	11/17 (65)	13/17 (76)	13/17 (76)	3/20 (15)	7/20 (35)	11/20 (55)
	Improvement in proteinuria by $\geq$ 1 grade, n/N (%) <sup>e,f</sup>	12/16 (75)	13/16 (81)	14/16 (88)	6/11 (55)	7/11 (64)	9/11 (82)
	Improvement in	10/17 (59)	11/17 (65)	12/17 (71)	7/20 (35)	9/20 (45)	12/20 (60)

CKD by $\geq 1$ stage, n/N (%) <sup>e</sup>						
<p><i>Greenbaum et al</i> seerumi kreatiniinialduse vähenemine <math>\geq 25\%</math> esines 16 patsiendil (73%; 2–140 ravipäevaks). 19 patsiendil (86%) paranes eGFR <math>\geq 15</math> ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>.</p> <p>27. ravinädalaks paranes eGFR keskmiselt 64 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> (<math>P &lt; 0.0001</math>). Üheksa patsienti (11 neeruasendusravi vajavast patsiendist) ei vajanud dialüüsravi eculizumabravi 7 ravipäevaks (sh üks patsientidest paranes neerukahjustusest enne ravi alustamist), 26. ravinädalaks oli dialüüsravi vajalik kahele patsiendile.</p>						

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Hüpertensioon, tahhükardia, hüpotensioon, peavalu, kõhulahtisus, aneemia, nõrkus, muud
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Gastrointestinaalsed – kõhukinnisus, immunoloogilised – antikehade teke
Rasked kõrvaltoimed	
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</p> <p>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.</p>	
Sümptomaatiline ravi	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
<p>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</u>.</p>	
Vt. p 4 – tervishoiuteenuse tõendus põhise	

## 5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu <i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>			
Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>	
1. Terapeutiline plasmavahetus	7760	Kasutatakse sama-aegselt	
2. Maksa ja neeru üheaegne siirdamine	-	Eestis pole rakendatud. Kogemus olemas Soomes, kuid Eculizumabi ravi tulekuga on see meetod jäänud tagaplaanile	
3.			
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NICE Guideline <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst1">https://www.nice.org.uk/guidance/hst1</a> <b>Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome</b>. Highly specialised technologies guidance [HST1] Published date: 28 January 2015</li> <li>2. The British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society ravijuhend 2009</li> <li>3. <i>NORD (The National Organization for Rare Disorders)</i> <a href="http://nordphysicianguides.org/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-ahus/">http://nordphysicianguides.org/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-ahus/</a>; 2015 <i>Bernard et al, Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome Intractable Rare Dis Res. 2014 May; 3(2): 34–45. doi: 10.5582/irdr.2014.01001</i> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204535/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204535/</a></li> <li>4. Hispaania konsensusdokument: Campistola et al „<b>An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document</b>“ <i>Nefrologia (English Version) 2013;33:27-45</i></li> <li>5. ERA-EDTA ERBP GUIDELINE ON THE MANAGEMENT AND EVALUATION OF THE KIDNEY DONOR AND RECIPIENT ravijuhis, 2013 ( <a href="http://www.european-renal-best-practice.org/">http://www.european-renal-best-practice.org/</a></li> </ol>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
1.			

2.			

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisisest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega  
*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*  
*Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

aHUS on harv geneetiline haigus, mis põhjustab vitaalsete organite progresseeruvat kahjustust: ajuinsult, südameinfarkt, neerupuudulikkus, surm. Enne Eculizumabi turuletulekut oli esmavalikuks plasmavahetus (viide: the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society ravijuhend 2009), kuid vastus ravile on erinev ning umbes 40% patsientidel tüsistus haigus lõppstaadiumi neerupuudulikkusega või patsient suri. Haiguse taastekke tõttu on komplitseeritud ka organsiirdamine.

Kuna haigetel tekib sageli patogeneetilise ravita lõpp-staadiumi neerupuudulikkus, kus kõige odavam neeruasendusravi meetod oleks neerusiirdamine, siis ilma Eculizumabi ravita ei tohi ka neerusiirdamist planeerida, kuna haiguse taasteke siirikus on väga sage.

Praeguseks ajaks on piisavalt hästi tõestatud aHUS patogeneesimehhanismid ning Eculizumabi efektiivsus (vt p 4 – Tõendus põhisisus) ja seetõttu ei saa Eestis enam jääda lootma terapeutilisele plasmavahetusele, millel on omad tõsised ohud ja kõrvaltoimed ning mis ei ole kaasajal enam patogeneetilise ravi vaid mehhanistlik lähenemine antud haiguse ravisse. See ravi annab vaid ajutise efekti ning lõpp-staadiumi neerupuudulikkuse teke on väga tõenäoline.

## 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.*

Kaasajal rakendatakse arenendu maades aHUS ravis terapeutilise plasmavahetust (kood 7760) ja bioloogilist ravi Eculizumabiga ning sümptomaatilist ravi.

Eculizumabi alustamise vajaduse, ravi mahu ja kestvuse (aga ka katkestamise) otsustab individuaalsetel juhtudel nefroloogide konsiilium. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks. Lisaks rakendatakse sümptomaatiline ravi.

*NICE ravijuhend: Eculizumab is given intravenously in adults as initial treatment at a dose of 900 mg for 4 weeks, then as maintenance treatment at a dose of 1200 mg on week 5 and then every 12–16 days. The summary of product characteristics for eculizumab states that 'treatment is recommended to continue for a patient's lifetime, unless discontinuation of treatment is clinically indicated'.*

<b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b>	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Ainult piirkondlik (TÜK, PERH, Tallinna Lastehaigla) ja keskhaiglatest – LTKH.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	statsionaarselt
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Nefroloogia, pediaatria
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	individuaalne
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
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>	
Ei ole vaja lisa-investeeringuid, koolitusi, ruume vms.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei ole
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

--	--

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta			
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	2	1	arvutustehe: $9.1 * 9.2.2 * 9.2.3$
2. aasta			
3. aasta			
4. aasta			
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Eesti kohta epidemioloogia puudub. Eestis on momendil teada viimase 5 aasta jooksul vaid üks patsient Tartu Ülikooli Kliinikum (30-ndates eluaastates noor naine, 2011) ja üks aHUS kahtlusega 14 –aastane laps (ka TÜK-s, 2016).</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
<i>Nt. Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Nefroloogia</i>	<i>1</i>	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Nefroloogia</i>	<i>1</i>	
<i>Lääne-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Nefroloogia</i>	<i>1</i>	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Terapeutiline plasmavahetus 7760, Kordade arv individuaalne, vähemalt 7 korda
--	--



<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Terapeutiline plasmavahetus 7760, kordade arv individuaalne, vähemalt 7 korda</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Ei asenda</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>95% on uued juhud. Ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist kuna tegemist harvikaigusega.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Individuaalne, sõltub sellest kui raske kuluga on tegemist ja kas areneb neerupuudulikkus.  Kui patsient õigeaegselt ei saa ravi, siis areneb neerupuudulikkus ja siis tulevad juurde antihüpertensiivsed ravimid, fosfaadi-sidujad, erütropoeesi soodustavad agensid (Aranesp, Neorecormon, Mircera vm.), kallid hemo- või peritoneaaldialüüs.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Selgitus eelmises punktis</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Omab küll.</p>

<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Väga individuaalne, tegemist väga raske kuluga haigusega. Õigeaegse ravita on töövõimetuslehel viibimine väga pikk. Näiteks praegu hemodialüüsil olev TÜK naispatsient oli TVL esamhaigestumisel üle poole aasta. Tookord ei olnud Eculizumabi veel üldse Euroopas registreeritud (2011). Praegu on patsient kallil dialüüsravil.</p>
--	--

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

*Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgemüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

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

*NICE ravijuhend: Eculizumab is given intravenously in adults as initial treatment at a dose of 900 mg for 4 weeks, then as maintenance treatment at a dose of 1200 mg on week 5 and then every 12–16 days. The summary of product characteristics for eculizumab states that 'treatment is recommended to continue for a patient's lifetime, unless discontinuation of treatment is clinically indicated'.*

Soliris 300 mg

NICE ravijuhendist lähtuvalt võib:

- 1) esmasjuhu hind aastas ulatuda euron ja
- 2) jätkuravi puhul ulatuda euron aastas. Viimasel ajal on ilmunud arvamusi, et siiski pika-aegne (eluaegne Eculizumab-ravi) ei ole näidustatud. Seega, ravikuuri pikkuse, lõpu saab otsustada jälle nefroloogide konsiilium vastavalt ravijuhistele (mida uuendatakse pidevalt).

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>8</sup>, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Esitatakse eraldi vajadusel

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe	11.3.2 Hinnangu	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
---------------------	-----------------	--------------------------------------

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

hinnangu koostanud asutuse nimi	avaldamise aasta	Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?
		Andmed puuduvad
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p>Ei ole valmisolekut omaosalusele, kuna tegemist intravenoosse ravimiga, mida manustatakse statsionaaris. Tegemist kalli ravimiga.</p>		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>		Ei ole võimalik. Ravimi manustamise otsustab konsiilium
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>		Ei ole võimalik. Ravimi manustamise otsustab konsiilium
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>		Ei oma
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Ei näe vajadust
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused		

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

### **13. Kasutatud kirjandus**

*Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:*

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

*Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.*

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

Greenbaum et al „Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome“ <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026> prospektiivne kohortuuring

Eculizumabi info (brändinimi Soliris, Alexion) <http://www.soliris.net/>

Palma et al. Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. Blood Med. 2016 Apr 12;7:39-72. doi: 10.2147/JBM.S36249.

George JN, Nester CM. N Engl J Med 2014;371:654-666

Legendre et al „Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome.“ N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.

Licht et al „Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies“,

Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2016; 31:15.

Noris M, Remuzzi G. Genetic abnormalities of complement regulators in hemolytic uremic syndrome: how do they affect patient management? Nat Clin Pract Nephrol 2005; 1:2.

Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. Br J Haematol 2010; 148:37.

Zuber et al „Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies“ <http://www.nature.com/nrneph/journal/v8/n11/full/nrneph.2012.214.html>

Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. Pediatr Nephrol 2011; 26:41.

Ravijuhendid:

1. NICE Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1> Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. Highly specialised technologies guidance [HST1] Published date: 28 January 2015
2. The British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society ravijuhend 2009
3. NORD (The National Organization for Rare Disorders) <http://nordphysicianguides.org/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-ahus/>; 2015  
Bernard et al, Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome Intractable Rare Dis Res. 2014 May; 3(2): 34–45. doi: 10.5582/irdr.2014.01001 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204535/>
4. Hispaania konsensusdokument: Campistola et al „An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document“ Nefrologia (English Version) 2013;33:27-45
5. ERA-EDTA ERBP GUIDELINE ON THE MANAGEMENT AND EVALUATION OF THE KIDNEY DONOR AND RECIPIENT ravijuhis, 2013 ( <http://www.european-renal-best-practice.org/>

Taotluse esitamise kuupäev	31.12.2016
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Mai Rosenberg. Eesti Nefroloogide Selts, juhatuse liige "allkirjastatud digitaalselt"</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	