

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

1. Taotluse algataja	
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	██████████
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	<i>Prof. Alan Altraja</i> Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse liige
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	██████████

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> 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) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> 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 ⁶	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ 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“

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on rahastada alfa-1 proteinaasi inhibiitori (α_1 -PI) asendusravi ning seeläbi kopsuemfüseemi progresseerumise pidurdamine alfa-1 proteinaasi inhibiitori geneetiliselt determineeritud raske puudulikkuse korral.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

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

Respreeza on näidustatud säilitusraviks emfüseemi progresseerumise pidurdamiseks täiskasvanutel, kellel on dokumenteeritud raske α_1 proteinaasi inhibiitori geneetiliselt determineeritud puudulikkus (nt genotüübid PiZ/Z, PiZ/null, Pinull/null, PiS/Z, PiS/null jt. haruldasemad variandid). Patsientidel peab olema alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse ravis kogunud kopsuarsti hinnangul kinnitust leidnud kopsuhaiguse progresseerumine (nt eeldatava forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorse mahu (FEV₁) vähenemine, füüsilise sooritusvõime võime halvenemine, emfüseempõhise kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) ägenemiste sagenemine või α_1 proteinaasi inhibiitori puudulikkusest johtuva emfüseemi radioloogiline progresseerumine).

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

*E88.0 – Mujal klassifitseerimata plasmavalkude ainevahetushäired
 α_1 -antitrüpsiini vaegus*

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Haiguse ülevaade

α_1 -PI puudulikkus, tuntud ka kui **α_1 antitrüpsiini (AAT) puudulikkus (AATD)**, on haruldane, aladiagnoositud ja pärilik haigus, mida iseloomustab madal AAT kontsentratsioon või aktiivsus seerumis. AAT puudulikkus on päriliku kopsuemfüseemi kõige sagedasem põhjustaja. Haiguse väljakujunemist kiirendab suitsetamine.

AAT-d leidub kõikjal kehakudedes ja AAT puudulikkus soodustab mitmete haiguste teket (nt maksa- ja nahahaigused). AAT üheks põhifunktsiooniks on kopsukoe kaitsmine proteolüütilise kahjustuse eest; **kõige sagedamini avaldub** AAT puudulikkus **kopsuemfüseemina** – patsientidel kahjustub gaasivahetusega, ennekõike hapnikuvahetusega tegelev kopsukude.

Raske AAT puudulikkus on laastav haigus, mis mõjutab olulisel määral patsientide elukvaliteeti, nende igapäevaseid tegevusi ning töö- ja toimetulekuvõimet (Manca, 2013; Kaplan, 2008). Patsientidel on oluliselt vähenenud oodatav eluiga. Uuringute hinnangul **jääb oodatav eluiga ravimata (AAT asendusravita) juhtudel vahemikku 54 kuni 59 aastat** (Lara, 2015; NIHR, 2014).

Raskest AAT puudulikkusest põhjustatud emfüseemi peamised sümptomid on hingeldamine, õhupuudus, progresseeruv hingamisraskus, kuiv ja sage köha ning liikumis- ja toimetulekuvõime piiratus (Genetics Home Reference, 2018). Õhupuudus ja vilistav hingamine ilmnevad tüüpiliselt vanuses 20-40 a. Korduvad ägenemised põhjustavad kopsufunktsiooni languse kiirenemist ja püsivat halvenemist, millega kaasneb elukvaliteedi ning töö- ja funktsioonivõime langus (Barros-Tizon, 2012). Oma viimastel eluaastatel kogevad patsiendid rasket, lämmatavat õhupuudust, mis toob kaasa oluliselt suurenenud haiguskoormuse ning ravikulude hüppelise kasvu seoses hospitaliseerimist vajavate haigusjuhtudega (visiidid erakorralise meditsiini osakondadesse, intensiivraviosakondades viibimine jne) (Tanash, 2010; Seersholm, 1994; Lara, 2015).

Haiguse ägenemised, mis väljenduvad hingamispuudulikkuse süvenemise ja sageli kopsuinfektsioonidena, toovad kaasa sümptomikoormuse kiire ja püsiva kasvu ning ägenemiste edasise sagenemise (Bernhard, 2017; Campos, 2009; Needham, 2005). Võrreldes kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK'ga), mis on tekkinud muudel põhjustel, on AATD-põhjustatud kopsuhaiguse ägenemised pikema kestusega ja rohkem põletikulised (Edgar RG *et al.* 2017). Ägenemistega kaasnev neutrofiilide hulga tõus, millega kaasneb neutrofiilide elastaasi suurem kontsentratsioon kopsukoes, suurendab kopsukoe hävimist ägenemise ajal veelgi.

AAT puudulikkuse kliinilised sümptomid kattuvad küllalt suures osas muudel põhjustel tekkinud kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) omadega, aga ka astma ja teiste rohkem levinud hingamisteede haiguste sümptomitega. Kuna AAT puudulikkuse jaoks ei ole skriiningprogramme, siis sageli diagnoositakse haigus algselt valesti ning õige diagnoos pannakse alles siis, kui haigus on oluliselt progresseerunud. Spetsiifilise ravi puudumisega on seotud ka meditsiinipersonali alamotiveeritud nimetatud haigust diagnoosida. Viivitus AAT puudulikkuse esmastest sümptomitest kuni õige diagnoosi panemiseni võib olla 6-7 aastat (Rahaghi, 2012; McElvaney, 1997).

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).

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 (Greene, 2008) – vanuses, mil tüüpiliselt jõutakse karjääri tippu ja saavutatakse suurim sissetulek. 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 (Alpha-1 Alliance, 2013) 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 (Alpha-1 Alliance, 2013).

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 märkimisväärset mõju suutlikkusele elada normaalset ja täisväärtuslikku elu. Paljudel patsientidel olid raskused igapäevaste tegevustega toimetulekul, mis on seotud ärevuse ja depressiooniga (Alpha-1 Alliance, 2013).

Selleks, et mõista AAT-puudulikkuse mõju igapäevaelule, kirjeldati NICE'i raportis ühe patsiendi abikaasa sõnade läbi tema mehe haigusseisundi muutust läbi aja (Alpha-1 Awareness UK, 2018):

“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 märkasin, 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-aastast 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

Raske AAT defitsiiti esineb 1 : 2000-5000 inimese seas (ATS/ERS, 2003; Stoller, 2005; Luisetti, 2004). Tabelis 1 on esitatud ülevaade kõige levinumatest mutatsioonidest, mis põhjustavad AAT puudulikkust, ning nendega kaasnev kopsuemfüseemi tekkerisk.

Rasketest AAT-puudulikkusega juhtudest esineb patsientidel enamasti PiZ/Z genotüüp (>95% juhtudest) (DeMeo, 2004). Teised harvemini esinevad raske puudulikkusega genotüübid on PiZ/null ja Pinull/null (Rachelefsky, 2008).

AAT puudulikkuse raskusastet hinnatakse seerumi AAT kontsentratsiooni järgi. AAT protektiivseks tasemeks loetakse 11 µmol/L. Sellest lävest madalamaid plasmakontsentratsioone seostatakse emfüseemi tekkega (ATS/ERS, 2003) (tabel 1).

Tabel 1. Levinud Pi genotüüpide emfüseemi tekkerisk ja seerum AAT kontsentratsioon

Genotüüp	Seerumi tase (µmol/L)	Seerumi tase (mg/dL)	Emfüseemi risk
PiM/M (normaalne)	20-53	100-220	Norm tase (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: Mohanka, 2012			

Levimus Eestis

21 Euroopa riiki hõlmanud AAT puudulikkuse uuringu (Blanco, 2006) 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. Lisanduvad teised geneetilised variandid, mis tingivad emfüseemi väiksema tõenäosusega nii, et kõrgendatud emfüseemiriskiga isikuid on kokku hinnanguliselt ca 950.

Katmata vajadus AAT puudulikkuse ravis

AAT puudulikkus on Eestis oluliselt aladiagnostitud ja alaravitud. Diagnostitakse üksikuid patsiente ja pigem juhuslikult. Võttes arvesse geneetilist levimust, võiks Eestis olla ligikaudu 800 AAT puudulikkusest põhjustatud emfüseemiga inimest, kuid hetkel on diagnostitud vaid ca 30 patsienti. Spetsiifilise asendusravi puudumise tõttu on AAT defitsiidi puudulikkusest põhjustatud haiguste diagnostika Eesti arstkonna seas ka alamotiveeritud. Kontekstis eelnevaga on mõnedel juhtudel aladiagnostika juures osa etendamas ka skriininguks kasutatava seerumi AAT aktiivsuse määramise suhteliselt kõrge hind (suhtestatuna muude akuutse faasi valkude, näiteks C-reaktiivse valgu kontsentratsiooni määramise hinda).

Teisisõnu on põhjuseks probleemi madal teadvustatus tervishoiutöötajate seas, kuid samuti ravivariantide puudumine Eestis, mis viib selleni, et AAT määratakse patsientide vereplasmas jätkuvalt liiga harva, kuigi võimalused AAT kontsentratsiooni määramiseks on olemas paljudes biokeemia laboratooriumides üle Eesti. Diagnostitud AAT puudulikkusest põhjustatud emfüseemiga patsiendid saavad sümptomaatilist ravi tavapäraste KOKi ravimitega, kuid puuduvad ravivalikud, mis mõjuksid haiguse algpõhjusele. 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%).

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.

AAT asendusravi Respreeza'ga aeglustab emfüseemiga patsientide kopsukoe hävimist ning haiguse progressiooni (Chapman, 2015), lükates seeläbi edasi progressiooniga kaasneva elukvaliteedi languse ja kopsusiirdamise või kopsumahu vähendamise vajalikkuse.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Uuringuid otsiti PubMed-ist. Otsingu märksõnad olid „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 tõendus põhjuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

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

RAPID (Chapman, et al., 2015)

Uuringusse kaasati emfüseemiga mitesuitsetajaid vanuses 18–65 aastat, kellel esines raske A₁-PI puudulikkus (seerum kontsentratsioon <11 μM) ja forsseeritud väljahingatava õhu maht esimese sekundi jooksul (FEV₁) 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

	Respreeza (n=93)	Platseebo (n=87)
Keskmine vanus	53,8 (6,9)	52,4 (7,8)
Meessoost	48 (52%)	50 (57%)
Valgenahaline	93 (100%)	87 (100%)
FEV₁ eeldatav (%)	47,4% (12,1)	47,2% (11,1)
AAT antigeeni seerumi kontsentratsioon (μM)	6,38 (4,62)	5,94 (2,42)
Kopsutiheduse KT (g/L)		
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)

Andmed on n (%) või keskmine (standardhälve). AAT = α₁-antitrüpsiin; FEV₁ = forsseeritud esimese sekundi maht; KT = kompuutertomograafia; TLC = kopsude kogumaht; FRC = funktsionaalne jääkmaht.

	<p><u>Patsientide iseloomustus</u> 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 randomisatsiooni. Kõikide patsientide kopsufunktsioon oli oluliselt langenud: keskmine eeldatav FEV₁ % 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 platseeboravim, mida manustati samuti intravenoosselt kord nädalas.
4.2.4 Uuringu pikkus	2 aastat.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Aastane kopsukoe tiheduse vähenemine, mõõdetuna kompuutertomograafia (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 tabelis 3.</p> <p>Respreeza'ga ravitud uuringus osalejatel täheldati kopsukoe tiheduse vähenemise püsivat aeglustumist võrreldes platseebot kasutanud osalejatega:</p> <p><u>Kopsude totaalkapatsiteedi (TLC) juures</u></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><u>Funktsionaalse reservkapatsiteedi (FRC) juures</u></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><u>FRC ja TLC juures kombineeritult</u></p> <p>Kopsukoe tiheduse vähenemine oli Respreeza kasutamisel väiksem (-1,5 g/l) kui platseebo kasutamisel (-2,12 g/L), mis näitas 29%</p>

vähennemist (absoluuterinevus 0,62 g/L/aastas). Tulemuste trend oli Respreeza kasuks, kuigi ei ulatunud statistiliselt olulise erinevuseni (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)	Ravide vahe (g/L/aastas)	95% CI	p-väärtus, ühepoolne
TLC	-1,45 (0,23)	-2,19 (0,25)	0,74	0,06; 1,42	0,03
FRC	-1,54 (0,24)	-2,02 (0,26)	0,48	-0,22; 1,18	0,18
TLC ja FRC kombinatsioon	-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.

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, FEV₁, AAT kontsentratsioon, elukvaliteet ja ohutus).

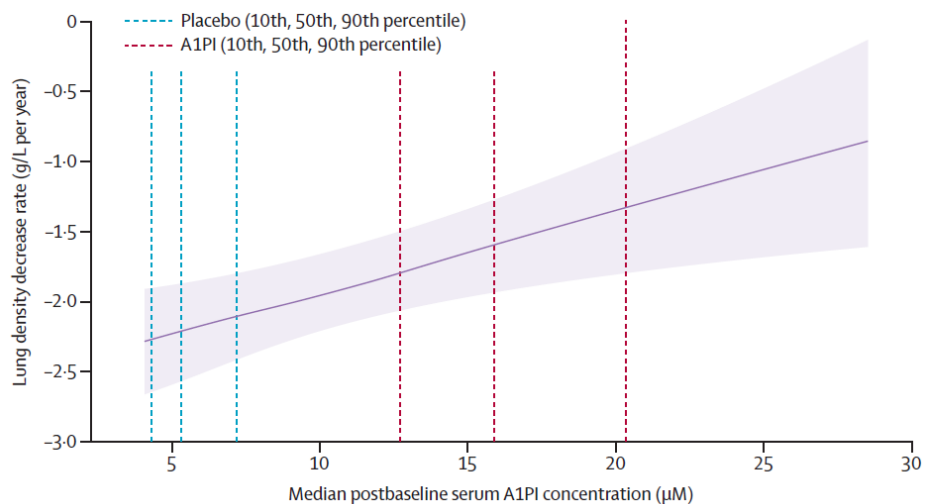
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Statistiliselt oluline erinevus esines AAT kontsentratsioonis, kus Respreeza tõstis oluliselt AAT kontsentratsiooni võrreldes platseeboga:

Tabel 4. A₁-PI kontsentratsiooni (µM) muutus pärast 24 kuud ravi

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

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



	<p><i>Joonis 1. Kopsukoe tiheduse vähenemise määr mõõdetuna maksimaalse sissehingamise faasis e. kopsude totaalkapatsiteedi (TLC) juures vastavalt saavutatud AAT seerumikontsentratsioonile (A1PI). Varjuga on tähistatud 90% CI.</i></p> <p>Post-hoc analüüs leidis pöördvõrdelise seose kopsukoe tiheduse aastase vähenemise ja seerumi AAT kontsentratsiooni taseme vahel (p=0.03; joonis 1).</p>																																							
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>RAPID jätku-uuring (McElvaney, et al., 2017)</p> <p>Sellesse avatud uuringusse kaasati 140 patsienti, kes olid läbinud RAPID uuringu (2 aastat ravi kas Respreeza või platseeboga). Patsiendid jaotati kahte rühma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varajase alustusega rühm (eelnevalt Respreeza't saanud patsiendid; n=76) • Hilise alustusega rühm (eelnevalt platseebot saanud patsiendid; n=64) <p>Patsientide põhinäitajad uuringu alguses on väljatoodud tabelis 4.</p> <p><i>Tabel 5. Patsientide põhinäitajad RAPID jätku-uuringu alguses</i></p> <table border="1" data-bbox="549 931 1481 1473"> <thead> <tr> <th></th> <th>Varajane ravi alustamine (n=67)</th> <th>Hiline ravi alustamine (n=64)</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/m²)</td> <td>25,2 (4,1)</td> <td>25,9 (3,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">AAT puudulikkuse genotüüp</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">AAT kontsentratsioon (µM)</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> <tr> <td colspan="3">Esitatud on keskmine (standardhälve) või n (%). KMI = kehamassi indeks.</td> </tr> </tbody> </table>		Varajane ravi alustamine (n=67)	Hiline ravi alustamine (n=64)	Vanus (aastad)	56,4	53,53	Meessoost	41 (54%)	38 (59%)	KMI (kg/m ²)	25,2 (4,1)	25,9 (3,6)	AAT puudulikkuse genotüüp			SZ	2 (3%)	0	Z/null	1 (1%)	0	ZZ	67 (88%)	61 (95%)	Muu	6 (8%)	3 (5%)	AAT kontsentratsioon (µM)			Antigeeni	15,9 (3,7)	5,9 (2,5)	Funktsionaalne	9,7 (2,7)	2,4 (1,4)	Esitatud on keskmine (standardhälve) või n (%). KMI = kehamassi indeks.		
	Varajane ravi alustamine (n=67)	Hiline ravi alustamine (n=64)																																						
Vanus (aastad)	56,4	53,53																																						
Meessoost	41 (54%)	38 (59%)																																						
KMI (kg/m ²)	25,2 (4,1)	25,9 (3,6)																																						
AAT puudulikkuse genotüüp																																								
SZ	2 (3%)	0																																						
Z/null	1 (1%)	0																																						
ZZ	67 (88%)	61 (95%)																																						
Muu	6 (8%)	3 (5%)																																						
AAT kontsentratsioon (µM)																																								
Antigeeni	15,9 (3,7)	5,9 (2,5)																																						
Funktsionaalne	9,7 (2,7)	2,4 (1,4)																																						
Esitatud on keskmine (standardhälve) või n (%). KMI = kehamassi indeks.																																								
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Mõlema rühma patsiendid said Respreeza't annusega 60 mg/kg nädalas.</p>																																							
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>																																								
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>2 aastat.</p>																																							
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Aastane kopsukoe tiheduse vähenemine, mõõdetuna kompuutertomograafia (KT) abil 2 aasta jooksul.</p>																																							

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Esimeses RAPID uuringus ilmnenud Respreeza kasulik mõju võrrelduna platseeboga leidis kinnitust ka jätku-uuringus. Tulemused on esitatud tabelis 6.

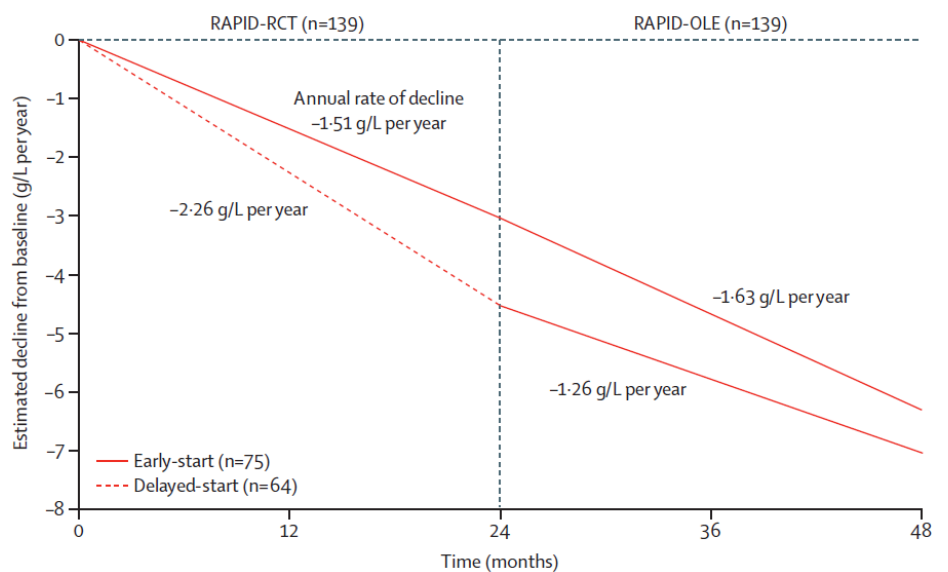
Uuringu algusest kuni 24. kuuni oli aastane kopsukoe tiheduse vähenemise määr varase ravi alustamisega rühmas 0,75 g/L võrra väiksem kui hilise alustusega rühmas ($p=0,021$). 24. kuni 48. kuul oli kopsukoe tiheduse vähenemise määr ravirühmades sarnane ja mitte statistiliselt oluline ($-1,63$ g/L/aastas vs $-1,26$ g/L/aastas; erinevus $-0,37$; 95% CI $-1,16$ kuni $0,45$; $p=0,82$).

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
Uuringu algus kuni 24. kuu	-1.51 (0.25)	-2.26 (0.27)	0.75	0.03; 1.47	0.021
24. kuu kuni 48. kuu	-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.

Joonisel 2 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.

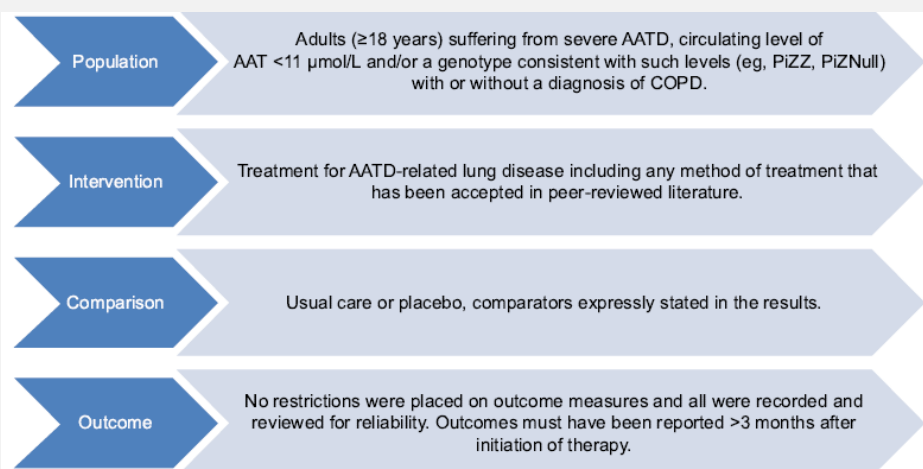


Joonis 2. Kopsukoe tiheduse vähenemise määr mõõdetuna maksimaalse sissehingamise faasis (kopsude totaalkapatsiteedi (TLC) juures); RAPID randomiseeritud kontrollitud uuring (RAPID-RCT)(graafiku vasak pool) ja RAPID avatud jätku-uuring (RAPID-OLE) (graafiku parem pool).

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Kopsufunktsioon, elukvaliteet, seerumi AAT kontsentratsioon, ohutus.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Sarnaselt RAPID uuringule, ei esinenud teiseste 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 piirmäära 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>

Edgar RG, et al. (2017) viisid läbi metaanalüüsi raske AAT-puudulikkuse ravi käsitlevatest uuringutest.

Analüüsi kaasati 52 uuringut (n=5632), sealhulgas 26 uuringus käsitleti AAT asendusravi ning 17 uuringus kirurgilist ravi (eelkõige transplantatsioon). Uuringute valik on kujutatud joonisel 3. Järgnevalt on kirjeldatud asendusravi puudutavad analüüsitulemused.



Joonis 3. Kriteeriumid uuringute kaasamiseks metaanalüüsi

Asendusravimitest sisaldasid uuringutes lisaks Respreeza'le (USAs 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 uuringus oli avatud-sildiga pikendus-faas.

Kõikides uuringutes sisaldus tulemusnäitajana kompuutertomograafial mõõdetud kopsukoe tihedus, kuid ainult RAPID uuringus kasutati seda esmase tulemusnäitajana. Uuringutes ilmnes asendusraviga aeglasem kopsutiheduse kadu kui platseeboga ehk teisisõnu aeglustus emfüseemi

progressioon.

Kontrollitud jälgimisuuringud

Tuvastati kuus kontrollitud jälgimisuuringut, mis kaasasid kokku 2610 patsienti.

Suurim jälgimisuuring oli USA AATD registri uuring, mis analüüsis 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 said raviannuseid iganädalaselt. Kõikidel juhtudel ja summaarselt vähenes oluliselt FEV₁ langustempo. Suremus oli 18,1% (n=204), kusjuures suremus oli oluliselt kõrgem patsientide hulgas, kes ei olnud kunagi asendusravi saanud (P<0,001). FEV₁ määr langes aeglasemalt nendel asendusravi saavatel patsientidel, kelle FEV₁ oli 35-49% eeldatavast (-73,7 ± 6,8 vs -93,2 ± 8,9; P=0,03).

Muud väiksemad jälgimisuuringud kinnitasid samuti, et FEV₁ 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 kolme alarühma vastavalt FEV₁ määrale uuringusse sisenedes: FEV₁ <30%, 30-65% ja >65% eeldatavast. Leiti, et patsientidel, kelle FEV₁ oli <30% eeldatavast, ei kaasnenud asendusraviga FEV₁ paranemine. Kaks uuringut kolmest leidsid, et FEV₁ >60% patsientidel kaasnes asendusraviga oluline aeglustumine FEV₁ languses (-122,5 vs -48,9 m/L aastas; P=0,045 ja -108,7 vs -29,2 mL/aastas; P=0,0006).

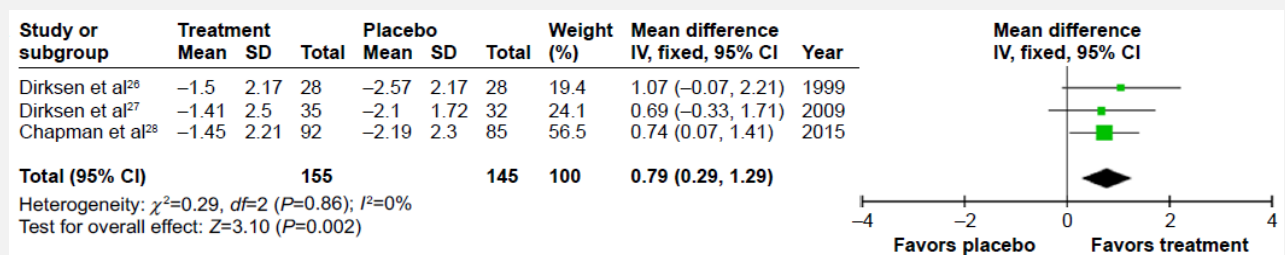
Kontrollimata jälgimisuuringud

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. >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 4).



Joonis 4 Patsiendikesksed tulemusnäitajad, keskmine kopsu tiheduse muutus aastas.

Jälgimisuuringud on näidanud, et patsientidel, kelle FEV₁ on >30% eeldatavast, kaasneb asendusraviga positiivne mõju FEV₁ määrale, võrreldes ravi mittesaamisega.

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

Kolme uuringu meta-analüüsi 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					
Keskmise aastane muutus kopsutiheduses	Asendus-ravi		-1,5	-1,41	-1,45	0,79
	Platseebo		-2,57	-2,1	-2,19	
	Keskmine vahe (95% CI)		1,07 (-0,07, 2,21)	0,69 (-0,33, 1,71)	0,74 (0,07, 1,41)	
Keskmise FEV ₁ % eeldatavast	Asendus-ravi		-2,11	N/A	-1,55	-0,56
	Platseebo		-1,47	N/A	-1,25	
	Keskmine vahe (95% CI)		-0,64 (-1,61, 0,33)	N/A	-0,30 (-2,05, 1,45)	
Standardiseerit ud keskmine muutus kopsude difusioonivõim es (DLco)	Asendus-ravi		-0,19	-0,46	-2,2	-0,11
	Platseebo		-0,16	-0,34	-1,5	
	Keskmine vahe (95% CI)		-0,12 (-0,64, 0,41)	-0,26 (-0,71, 0,18)	-0,04 (-0,33, 0,26)	

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 tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

On olemas tõendus põhised andmed.

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <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. 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

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. GOLD COPD ravijuhis (Vogelmeier, et al)	2019	- AAT asendusravi on loogiline lahendus takistamaks haiguse väljakujunemist või aeglustamaks haiguse progressiooni. Viimatiseid uuringuid näitavad haiguse progresseerumise aeglustumist (spiromeetrist) ning et aeglustumine on kõige efektiivsem patsientidel, kelle eeldatav FEV1 on vahemikus		B kategooria: - andmed tulenevad piiratud patsientide arvuga randomiseeritud kontrollitud uuringutest (RCT) või RCT-de post hoc/ alagrüüpi analüüsides või RCTde meta-analüüsides. - Madal RCT-de arv või

		<p>35% - 49%. Mitte suitsetanuid või suitsetamisest loobunuid patsiente, kelle eeldatav FEV₁ 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 FEV₁ > 65%.</p>	<p>esinevad olulised limitatsioonid (nt metodoloogilised vead, väike osalejate arv, lühike kestus, patsientide populatsioon erineb soovituslikust siht-rühmast).</p>
		<p>Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.</p>	
<p>2. Alpha-1 Foundation (Sandhaus, <i>et al.</i>)</p>	2016	<p>AAT puudulikkusega patsientidele on intravenoosne asendusravi soovitatud, kui:</p> <ul style="list-style-type: none"> - postbronhodiltatoorne FEV₁ on 30-65% eeldatavast * - postbronhodiltatoorne FEV₁ on <30% eeldatavast † - esineb nekrotiseeriv pannikuliit ‡ - juhul kui FEV₁ on >65%, on soovitatud iga patsiendiga individuaalselt arutada ravi võimalust, võttes arvesse potentsiaalset kopsufunktsiooni languse vähendamist kui ka ravi kulu.‡ <p>Asendusravi ei ole soovitatud järgnevatel juhtudel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patsiendil on MZ genotüüp ‡ - Kopsuhaigusega patsient, kes jätkab suitsetamist † - Emfüseemi või bronhiektasiga patsiendid, kellel ei esine hingamisteede obstruktsiooni. † - Patsient saab maksahaiguse ravi ‡ - Patsient on läbinud maksa siirdamise * 	<p>* Tugev soovitus, kõrgetasemeline tõendus-põhisus † Nõrk soovitus, madala kvaliteediga tõendus-põhisus ‡ Tugev soovitus, madala kvaliteediga tõendus-põhisus</p>
		<p>Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.</p>	
<p>3. Saksamaa COPD ravijuhis (Vogelmeier <i>et al.</i>)</p>	2018	<p>AAT asendusravi soovitatud patsientidel, kellel FEV₁ on 30-65% eeldatavast ja/või aastane FEV₁ kadu >50 ml.</p> <p>Individuaalsel alusel tuleks kaaluda asendusravi patsientidel, kes on lõpetanud suitsetamise, kuid kelle kopsufunktsiooni langus progresseerub kiiresti ning FEV₁ on >65%</p>	N/A

		Asendusravi ei ole soovitatud raske funktsionaalse puudulikkuse korral (FEV ₁ ≤30%) ning juhul kui kopsufunktsioon on normaalne ja aastane FEV ₁ kadu on <50ml.	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.	
4. Hispaania COPD ravijuhis (Miravitlles, <i>et al.</i>)	2017	AAT asendusravi on soovitatud emfüseemiga patsientidel, kellel on raske AAT puudulikkus ja PiZZ fenotüüp või haruldased puudulikkuse variandid.	N/A
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.	
5. Tšehhi COPD ravijuhis (Koblizek <i>et al.</i>)	2013	Regulaarse AAT asendusraviga tuleb ravidada AAT puudulikkusega patsiente, kelle FEV ₁ on 30-60% eeldatavast, kes ei ole aktiivsed suitsetajad.	N/A
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas puuduvad.	

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest 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.

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. Lükub edasi kopsusiirdamise või kopsumahu vähendamise operatsiooni vajadus. Patsiendil säilib pikemat aega täisväärtuslik elu ja töövoime.

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 FEV₁ püsib suhteliselt kaua heal tasemel, samas kui selle foonil toimub pidev kopsukoe lagunemine. FEV₁ muutus toimub alles kopsukoe olulise vähenemise korral. Seetõttu ei kajasta FEV₁ kasutamine elukvaliteedi näitajana haiguse tegelikku ja pidevat süvenemist. Emfüseemi progressioon mõõdetuna kompuutertomograafiaga (kopsukoe tihedus) võib jätkuda, isegi kui FEV₁ on stabiilne.

Tavapärastel FEV₁ kasutatud peamise indikaatorina kopsuhaiguse esinemise, progressiooni ja raskusastme määramiseks. Emfüseemi jaoks on FEV₁ aga ebasobilik esindaja – täpsem on kasutada kopsude difusioonivõimet (mida mõõdetakse transfertesti abil). Need kaks näitajat korreleeruvad kliinilistes uuringutes, kuid mõlemat mõõdetakse väga suure spetsiifikkaga ning nad ei paku sama informatsiooni kliinilise fenotüübi kohta või progressioonimäära või stabiilsuse kohta (Miravitlles, 2017).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
<p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus <i>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.</i></p>	
<p>Respreeza soovitatav annus on 60 mg kehamassi 1 kg kohta, mis manustatakse üks kord nädalas intravenoosse infusiooni teel.</p> <p>Infusioonid tuleb manustada alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse ravis kogunud tervishoiuspetsialisti järelevalve all.</p> <p><u>Manustamisviis</u> 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.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>SA TÜK Kopsukliinik ja SA PERH Pulmonoloogiakeskus</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.</p>	<p>Ambulatoorne, statsionaarne ja/või päevaravi</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Pulmonoloogia</p>
<p>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></p>	<p>≥1</p>
<p>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></p>	
<p>Täiendavat väljaõpet ei ole vaja.</p>	

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 ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	2		
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	15	26	390
2. aasta	20	30	600
3. aasta	25	35	875
4. aasta	30	40	1200
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>			
Eesti kopsuarstidelt saadud informatsiooni alusel võime eeldada ca 30 diagnoositud AAT defitsiidiga ja sellest põhjustatud emfüseemiga patsiendi olemasolu Eestis. Kõiki patsiente tuleb hinnata ravikõlblikkuse ja raviks sobimatuse kriteeriumite järgi. Seega, hinnanguliselt jõuab esimesel aastal ravile mitte rohkem kui 15 patsienti. Järgnevatel aastatel lisandub hinnanguliselt AAT asendusravi saajate hulka kuni 5 uut patsienti aastas.			
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>	=8 * 26
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Pulmonoloogia</i>	=7 * 26

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Vastavalt tervishoiuteenuse osutamise viisile lisandub kas eriarsti korduva vastuvõtu + õe vastuvõtu või päevaravi maksumus.
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>	N/A
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>	Ei.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	100%
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>	Ei kaasne.
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud	N/A

<p>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>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>Alternatiivsed raviviisid puuduvad. Kui alternatiivse ravi all silmas pidada KOK ravi üldisemalt, siis tagab AAT asendusravi lühema töövõimetuse.</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>N/A</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

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

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

KONFIDENTSIAALNE



11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügihooldajaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁷, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Respreeza kuluefektiivsuse hindamiseks on kasutatud lihtsustatud kuluefektiivsusmudelit, et hinnata kulu täiendava eluaasta või välditud haigussündmuse kohta võrreldes standardse KOK raviga.

Mudeli struktuur

Mudeli populatsioon põhineb RAPID uuringu populatsioonile – täiskasvanud mittesuitsetajad, kellel esineb raske A₁-PI puudulikkus (seerum kontsentratsioon <11µM). Mudeli võrdlusraviks on standard KOK ravi.

Mudelil on 6 tervisestaadiumit:

Tervisestaadiumid	Obstruktsiooni raskusastmed (FEV ₁ eeldatavast)
Kerge haigus	≥80%
Mõõdukas haigus (raskusastmed A, B)*	≥50 kuni <80%
Raske haigus (raskusastmed C, D)*	≥30% kuni <50%
Väga raske haigus (raskusaste D)*	≥20% kuni <30%
Transplantatsioon	≥15% kuni <20%
Surm	<15%

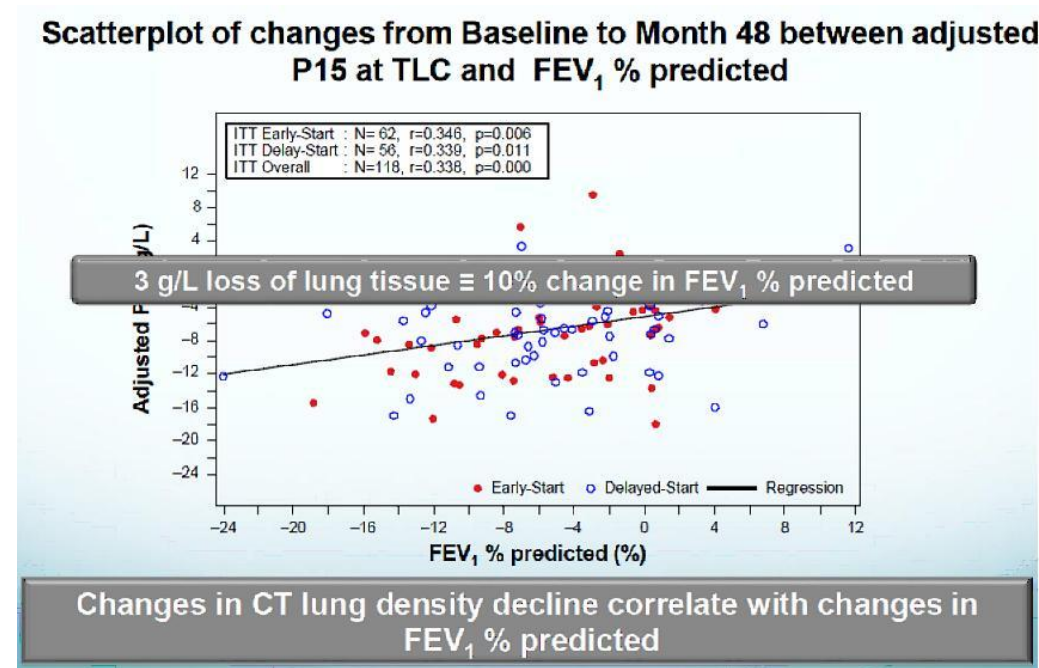
***Jaotus KOK'i raskusastmetesse ei põhine FEV1 langusel, vaid sümptomite skooril ja ähenemiste riskil (GOLD, 2017-2019)**

⁷ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

Mudeli sisendid

Mudel võimaldab valida, millise eeldatava FEV₁ %-ga patsiendid mudelisse sisenevad (vahemikus 30-80%). Baas-stsenaariumis on patsientide eeldatav FEV₁ 70%, mis vastab mõõdukale KOKi raskusastmele.

Patsientide FEV₁% langeb iga aasta tulenevalt haiguse progressioonist. Muutus FEV₁%-s on tuletatud RAPID uuringu tulemustest. RAPID uuringu kohaselt on 3 g/L kadu kopsukoes võrdne 10% langusega eeldatavas FEV₁%-s. Seeläbi on patsiendi tervisestaatus võimalik seostada tüüpiliste KOK haigusstaatustega (kerge, mõõdukas, raske või väga raske haigus), vastavalt GOLD ravijuhistele (GOLD, 2018, 2019).



Joonis 5. Seos kopsutiheduse ja FEV₁% vahel

Allikas: „Data on file“ (põhineb Chapman, 2018 uuringul)

Vastavalt TÜK kopsutransplantatsiooni juhendile (2010) on kopsusiirdamine näidustatud kui FEV₁ langeb väärtuseni, mis on alla 20% eeldatavast. Rahvusvaheliste juhtnõoride kohaselt on kriteeriumiteks: 1) BODE indeks ≥ 7 ; 1) FEV₁ < 20% ja/või DLco < 20%; 3) vähemalt 3 ägenemist viimase 12 kuu jooksul; 4) vähemalt 1 ägenemine koos hüperkapiilise hingamispuudulikkusega või 5) mõõduka kuni raske pulmonaalhüpertensiooni olemasolu (Weill *et al.*, International Guidelines, JHLT 2015). Mudelis on seega arvestatud, et kui patsiendi FEV₁ langeb alla 20% eeldatavast, vajab patsient kopsusiirdamist ning liigub transplantatsiooni staadiumisse. Kui FEV₁ langeb alla 15% eeldatavast, liigub patsient surma staadiumisse.

Mudeli kulud

Respreeza puhul on mudelis arvestatud, et nädalas kulub 5 viaali (5000 mg). See annus vastab 83 kg kehakaaluga patsiendi annusele.

Tulemused

Patsiendid, kes said ravi Respreeza'ga, olid 4 aastat kauem ilma olulise sündmuseta (transplantatsioon või surm) kui standardravi saanud patsiendid. Täiendkulutõhususe määr olulise sündmuseta eluaasta kohta on 199 526 eurot.

Tabel 8. Kuluefektiivsusmudeli tulemused

	Respreeza	Võrdlusravi	Vahe
Kulud	799 270 €	1 166 €	798 104 €
Aastad ilma olulise sündmuseta	10	6	4
ICER/LY või välditud transplantatsiooni kohta			199 526 €

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
N/A		

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

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 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.

Ravimi hinna tõttu on valmisolek omaosaluse kandmiseks äärmiselt ebatõenäoline.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Ebatõenäoline. Ravi rakendatakse kitsa spetsialistide ringi poolt rangetel näidustustel.
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>	Ebatõenäoline. Ravi rakendatakse kitsa spetsialistide ringi poolt ning määratletud on ravile sisenemis- ja väljumiskriteeriumid.

<p>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></p>	<p>Tubakasuits on emfüseemi tekkimise ja progresseerumise tähtis riskifaktor. Seetõttu on tungivalt soovitatav suitsetamisest loobuda ja vältida viibimist tubakasuitsu keskkonnas. Suitsetamisest loobumine on Respreeza kasutamise eelduseks.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Optimaalse kasutamise tingimused on sätestatud punktis 12.5.</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
<p>Intravenooset asendusravi α_1-antitrüpsiiniga (AAT-ga) alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel täiskasvanud patsientidel kõikide järgmiste tingimuste täitumise korral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 $<11 \mu\text{mol/L}$ ($<600 \text{ mg/L}$) ja on välja kujunenud ning kopsuarsti poolt diagnoositud sellest tingitud emfüseem ja/või bronhieктаasid või esineb nekrotiseeriv pannikuliit; 2) postbronhodilatoorne FEV₁ on emfüseemist tulenevalt $\geq 30\%$ eeldatavast ja 12 kuu FEV₁ langus ületab 50 mL; 3) patsient on ≥ 18 aastane; 4) patsient ei suitseta; 5) patsiendil on eelnevalt esinenud õhupuudust ja/või kopsuhaiguse ägenemist; 6) patsient on andnud nõusoleku oma andmete kaasamiseks Eesti või rahvusvahelisse AATD registrisse; <p>Patsiendid, kes jätkavad suitsetamist ja/või kelle 12-kuu FEV₁ langus on $<50 \text{ mL}$, ei ole asendusraviks sobilikud.</p> <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 pidurdunud, 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.“</p>	

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.

Agusti A, et al. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2018 Edition. [Online] Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf>

GOLD, 2019. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Online] Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>

Alpha-1 Alliance. 2013. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Policy Report [Online] Available at: <http://www.alpha1.org.uk/attachments/article/120/Alpha-1%20Antitrypsin%20Deficiency%20Policy%20Report%20England.pdf> [Accessed April 2018].

Alpha-1 Awareness UK. 2018. Alpha 1 Awareness UK Newsletter - Issue 22 - March [Online] Available at: Alpha-1 Awareness UK. <https://files.alpha1.uk/newsletters/Newsletter-2018-03.pdf>

American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS). 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.* 2003 Oct 1;168(7):818-900. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522813>

Barros-Tizon JC, et al. 2012. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Thorax.* 2012 Apr;6(2):67-78. doi: 10.1177/1753465812438387. Epub 2012 Feb 21. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22354900>

Bernhard N, et al. Deterioration of quality of life is associated with the exacerbation frequency in individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency – analysis from the German Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 May 12;12:1427-1437. doi: 10.2147/COPD.S130925. eCollection 2017. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28553095>

Blanco I, et al. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of α 1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006; 27: 77–84. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16387939>

Campos MA, et al. Exacerbations in subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency receiving augmentation therapy. *Respir Med.* 2009 Oct;103(10):1532-9. doi: 10.1016/j.rmed.2009.04.008. Epub 2009 May 21. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464158>

Chapman KR, et al. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 419–432. Published online 2018 Jan 31. doi: 10.2147/COPD.S149429. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797472/>

Chapman KR, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Jul 25;386(9991):360-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60860-1. Epub 2015 May 27. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026936>

DeMeo D, et al. α (1)-Antitrypsin deficiency · 2: Genetic aspects of α (1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax.* 2004;59(3):259-64. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985567>

Edgar RG, et al. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 May 2;12:1295-1308. doi: 10.2147/COPD.S130440. eCollection 2017. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28496314>

Genetics Home Reference. 2018. Alpha-1 antitrypsin deficiency [Online] Available at:

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/alpha-1-antitrypsin-deficiency> [Accessed March 2018].

Greene CM, et al. 2008. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A conformational disease associated with lung and liver manifestations. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 31, 21-34. doi: 10.1007/s10545-007-0748-y. Epub 2008 Jan 16. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18193338>

Kaplan RM, et al. 2008. Health-related quality of life in emphysema. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 May 1;5(4):561-6. doi: 10.1513/pats.200706-080ET. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453372>

Koblizek V, 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*. 2013 Jun;157(2):189-201. doi: 10.5507/bp.2013.039. Epub 2013 May 24. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733084>

Lara B, et al. 2015. Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency; Comparison of the Characteristics of PISZ and PIZZ Individuals. *COPD*. 2015 May;12 Suppl 1:27-31. doi: 10.3109/15412555.2015.1021912. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25938288>

Luisetti M, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004 Feb;59(2):164-9. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760160>

Manca S, et al. 2013. Health-related quality of life in emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, 42. [Online] Available at: http://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/1802

McElvaney NG, et al 1997. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest*, 111, 394-403. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9041988>

McElvaney NG, et al 2017. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):51-60. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30430-1. Epub 2016 Dec 2. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916480>

Miravittles M, et al 2017. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017 Jun;53(6):324-335. doi: 10.1016/j.arbres.2017.03.018. Epub 2017 May 3. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477954>

Mohanka M, et al. A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(6):685-700. doi: 10.1517/14712598.2012.676638. Epub 2012 Apr 14. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500781>

National Institute For Health Research (NIHR). 2014. Horizon Scanning Centre: Alpha-1 antitrypsin (Respreeza) for emphysema associated with alpha-1 antitrypsin deficiency – maintenance therapy. [Online] Available at: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp->

content/uploads/migrated/2709.a214236d.Alpha1antitrypsin_Nov14.pdf

Needham, RA, et al. Exacerbations in α 1-antitrypsin deficiency. European Respiratory Journal 2005 25: 992-1000. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929953>

Rachelefsky G, et al. Issues in the diagnosis of α 1-antitrypsin deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(4):833-8. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1183. Epub 2008 Mar 4. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313128>

Rahaghi FF, et al. 2012. The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency among patients found to have airflow obstruction. Copd, 9, 352-8. doi: 10.3109/15412555.2012.669433. Epub 2012 Apr 16. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506682>

Sandhaus RA, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. Chronic Obstr Pulm Dis. 2016 Jun 6;3(3):668-682. doi: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28848891>

Seersholm N, et al. 1994. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. Thorax, 49, 695-8. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8066566>

Stoller JK, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet. 2005 Jun 25-Jul 1;365(9478):2225-36. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978931>

Tanash HA, et al. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). Respiratory Research, 2010 Apr 26;11:44. doi: 10.1186/1465-9921-11-44. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420704>

Vogelmeier C, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. [Online] Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>

Vogelmeier C, 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. 2018 Apr;72(4):253-308. doi: 10.1055/s-0043-125031. Epub 2018 Mar 9. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523017>

Weill D, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015 Jan;34(1):1-15. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.014. Epub 2014 Jun 26. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085497>

Taotluse esitamise kuupäev	28.11.2018
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Alan Altraja</i> <i>/allkirjastatud digitaalselt/</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	

Kui taotlus esitatakse mitme erialaiühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".