

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHENDIGA

Pange tähele, et haigekassa avaldab taotlused oma veebisaidil. Konfidentsiaalne teave, mis ei kuulu avalikustamisele, tuleks taotluse tekstis märkida "konfidentsiaalne".

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi "taotlus") esitanud organisatsiooni (edaspidi "taotleja") nimi<sup>1</sup>. Kui taotluse esitab rohkem kui üks erialaorganisatsioon, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaorganisatsiooni nimi ja seejärel punktis 1.6 kaasatud erialaorganisatsiooni, s.t. kaastaotleja nimi.</i>	BioMarin International Limited
1.2 Taotleja postiaadress	BioMarin International Limited, 5 Earslfort Terrace, Earlsfort Centre, Dublin 2, Iirimaa
1.3 Taotleja telefoninumber	+35314794300
1.4 Taotleja e-posti aadress	biomarin-europe@bmrn.com
1.5 Kaasataotleja	BioMarin Europe Ltd.
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	sandor.bartos@bmrn.com
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Sándor Bartos
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+36309520283
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	sandor.bartos@bmrn.com

2. Taotletud tervishoiuteenused	
2.1 Tervishoiuteenuse kood olemasoleva tervishoiuteenuse jaoks tervishoiuteenuste loetelus. <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või kui tegemist on ettepanekuga uue teenuse lisamiseks, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkige ruutu <u>ühe</u>, kõige sobivama rakenduse eesmärgi jaoks. Risti lisamiseks klõpsake hiire paremal nupul vastaval kastil ja valige avanevast menüüst "Properties" - "Default value" - "Checked".</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimi lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimi lisamine olemasolevale teenusele <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetletud olemasolevale teenusele <input type="checkbox"/> Olemasoleva tervishoiuteenuse sihtrühma muutmine (sealhulgas laiendamine või piiramine). <input type="checkbox"/> Eriala moderniseerimine (terve eriala teenuste uuendamine)	

<sup>1</sup> Vastavalt ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuse osutajate ühendus, erialaliit või haigekassa.

- Loetelus oleva olemasoleva tervishoiuteenuse maksimumhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevale teenusele (nt teenuse olemasoleva kulukomponendi muutmine).<sup>2</sup>
- Loetelus oleva olemasoleva tervishoiuteenuse kasutamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimi või uue tehnoloogia kasutuselevõttust olemasolevasse teenusesse või teenuse sihtrühma muutmisest (nt teenuseosutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine).<sup>3</sup>
- Kindlustatud isiku omavastutuse määra muutmine tervishoiuteenuse loetelus, haigekassa poolt kindlustatud isikult tasumisele kuuluva tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine.<sup>4</sup>
- Olemasoleva tervishoiuteenuse nime muutmine nimekirjas<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljajätmine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse "Eesti Haigekassa poolt kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika" § 36 lõikele 2.<sup>7</sup>

#### 2.4 Kokkuvõtlik selgitus taotluse eesmärgi kohta

*Selgitage lühidalt taotluse eesmärki, mida taotletakse ja miks.*

Taotletakse galsulfaasi (Naglazyme®), inimese N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfaasi (tuntud ka kui arüülsulfaas B, ASB) rekombinantse vormi lisamist, et ravida VI mukopolüsahhariidoosi (MPS VI; tuntud ka kui Maroteaux-Lamy sündroom) patsiente,<sup>1</sup> üliharvaesinev, autosomaalne retsessiivne lüüsoomaalne ladestumishaigus. .<sup>2</sup>

MPS VI on progresseeruv, invaliidistav haigus, mis lühendab patsientide eluiga ja piirab nende elukvaliteeti, kuna tekivad mitmed kliinilised ilmingud, sealhulgas kahjustatud kardiopulmonaalne funktsioon, korduvad hingamisteede ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, rasked luustiku kõrvalekalded, lühike kasv, jämedad näojooned, progresseeruv seljaaju kompressioon ja sarvkesta hägustumine, mis põhjustab varajast suremust.<sup>2-7</sup>

Euroopa Raviamet kiitis galsulfaasi heaks 23. jaanuaril 2006. aastal.<sup>1</sup> See on ainus lubatud MPS VI haigust modifitseeriv ravi. Ravi on valideeritud kliinilistes uuringutes ja pikaajalistes turustamisjärgsetes järelevalveuuringutes, mille käigus on galsulfaasiga ravitud 1410 patsienti kogu maailmas. Ravi tuleb alustada võimalikult kiiresti, et vältida haiguse mittepöörduvaid ilminguid.<sup>1,6</sup>

### 3. Meditsiiniline näidustus tervishoiuteenuse osutamiseks

#### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (st sihtrühma sõnaline kirjeldus).

*Ainult need näidustused, mille puhul teenus lisatakse loetellu, mille puhul ravim lisatakse loetellu, mille puhul tehnoloogia lisatakse loetellu või mille puhul sihtrühma laiendatakse.*

Galsulfaas on näidustatud pikaajaliseks ensüümi asendusraviks patsientidele, kellel on kinnitatud VI mukopolüsahhariidoosi (MPS VI; N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfaasi puudulikkus; Maroteaux-Lamy sündroom) diagnoos.<sup>1</sup>

<sup>2</sup> Taotluse punktid 1-2 ja 6 tuleb täita.

<sup>3</sup> Tuleb täita taotluse punkte 1, 2 ja 12 ning vajaduse korral punkte 7 ja 8.

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

<sup>5</sup> Tuleb täita taotluse punktid 1-2.

<sup>6</sup> Tuleb täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1.

<sup>7</sup> Tuleb täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodikamääruse lisades 12 ja 13 esitatud vormidel: "Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa" ja "Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste summad".

<p><b>MÄRKUS:</b> Kui erinevad näidustused põhinevad erinevatel kliinilistel tõenditel, esitage iga näidustuse kohta eraldi taotlus, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse erinevatel näidustustel, kuid tulemus ja võrdlusravi on erinevate näidustuste puhul samad ja teenuse osutamisel ei ole olulisi erinevusi.</p>	
<p><b>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus vastavalt ICD-10 diagnoosikoodile (kui see on kohaldatav).</b></p>	<p>E76.2 - Muu mukopoolne sahhariidoos</p>
<p><b>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervisliku seisundi iseloomustus</b> <i>Kirjeldage haiguse või seisundi levimust, ellujäämist, sümptomeid ja muud asjakohast taustteavet.</i></p>	
<p>MPS VI (Maroteaux-Lamy sündroom) on üks mukopolüsahhariididest, mis hõlmab mitmesuguseid lüsoosomaalse ladestumise haigusi. Tegemist on harvaesineva, päriliku, autosoomse retsessiivse metaboolse häirega, mis tuleneb <i>ARSB</i> geeni patogeensetest variantidest, mis kodeerivad lüsoosomaalset hüdrolaasi N-atsetüülgalaktosamiin-4-sulfaasi (arüülsulfaas B), mis hüdrolyüsib dermataansulfaadi (GAG) sulfaadiosa.<sup>2,3,6,7</sup> Sellest tulenev ensüümi aktiivsuse puudujääk põhjustab lagundamata glükosaminoglükaanide dermataansulfaadi ja kondroitin-4-sulfaadi patoloogilist kuhjumist lüsoosoomidesse ja rakuvälisesse maatriksisse.<sup>3</sup> Sellest tulenev rakkude ja kudede kahjustus on haiguse põhjustatud mitmesuguste tüsistuste ja kahjulike mõjude aluseks,<sup>5</sup> mis määrab järk-järgult mitmete süsteemide/elundite rikkeid.<sup>3</sup></p> <p>Euroopas on MPS VI esinemissagedus 1 625 000 elussünni kohta.<sup>8</sup> MPS VI on kliiniliselt heterogeenne ja progresseeruv haigus.<sup>7</sup> Teatavad geneetilised muutused <i>ARSB</i> geenis korreleeruvad kõrge GAG tasemega uriinis, mis ennustab kiiresti progresseeruvat kliinilist kulgu.<sup>7</sup> Kiiresti progresseeruva haigusega patsientidel, kellel on kõrge GAG tase uriinis (tavaliselt &gt;100 mikrogrammi/mg kreatiniini), on<sup>9</sup> sageli lühike kasv koos jämedate näojoonte, liigeste ja luustiku kõrvalekallete, seljaaju kompressiooni, kahjustatud kardiovaskulaarse ja pulmonaalse funktsiooni, sarvkesta hägustumise, korduvate hingamisteede ja kõrvade infektsioonide ning varase suremuse tõttu teismeliste ja kahekümnendate aastate lõpus, sageli kardiopulmonaalse puudulikkuse tõttu.<sup>7</sup> Patsientidel esinevad klassikalised sümptomid 6-24 kuu vanuselt.<sup>7</sup> Kuigi sümptomid võivad aeglaselt progresseeruva haigusega patsientidel, kellel on kergelt kõrge GAG-d (tavaliselt &lt;100 mikrogrammi/mg kreatiniini), ilmned hiljem,<sup>9</sup> on neil patsientidel siiski raske haigestumus ja varajane suremus kolmandaks kuni viiendaks eluaastakümneks.<sup>7</sup> Need patsiendid vajavad sageli kliinilist sekkumist, mis on seotud ühe või mitme organi funktsioonihäirega, nagu sarvkesta siirdamine, südameklapi asendamine, puusaproteesimine või seljaaju dekompressiooni operatsioon hilisteismelise ja täiskasvanueas.<sup>7</sup> Mitmekordsete tüsistuste kahjulik mõju mõjutab ka patsientide liikumisvõimet ja igapäevaeluga seotud tegevusi ning vähendab oluliselt elukvaliteeti.<sup>2-7,9</sup></p> <p>Galsulfaas (inimese rekombinantse ASB; rhASB; Naglazyme®) on ainus heakskiidetud ravi MPS VI raviks.<sup>1</sup> Enne ERT kättesaadavust piirdus kliiniline ravi toetava ravi ja vereloome tüvirakkude siirdamisega.<sup>9</sup> Galsulfaas on nüüdseks mitmes riigis heaks kiidetud ja on spetsiifiline ravi, mis tagab parema vastupidavuse ja vastuvõetava ohutusprofiili.<sup>9</sup> MPS VI rahvusvahelistes ravijuhistes soovitatakse galsulfaasi ERT-d MPS VI patsientide esmavaliku raviks.<sup>10</sup> See on haigust modifitseeriv ravi, mis vähendab või stabiliseerib MPS VI patsientide haiguse progresseerumist. Kliinilised uuringud<sup>12-14</sup> ja tegelikud uuringud<sup>7,11</sup> on näidanud, et galsulfaasravi on MPS VI puhul</p>	

märkimisväärselt kasulik. Resurvey Study<sup>7</sup> oli aastatel 2001-2002 läbi viidud ristlõikeuuringu (n = 121) 10-aastane järelkontrolliuuring MPS VI haigete seas.<sup>15</sup> Patsiendid said keskmiselt (SD) 6,8 (2,2) aastat galsulfaasi ERT-d alg- (uuring) ja järeluuringu vahel.<sup>7</sup> Uuring näitas, et pikaajalise galsulfaas ERT tulemuseks on MPS VI patsientide elulemuse paranemine, jätkuv kasv, vastupidavuse ja kopsufunktsiooni paranemine ning südame- ja elukvaliteedi näitajate stabiliseerumine. Ravi varajane alustamine oli seotud elulemuse ja kliiniliste tulemuste paranemisega.<sup>7,11</sup>

#### 4. Tõendus põhine tervishoid

##### 4.1 Kirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitage lühidalt otsingu- ja valikukriteeriume, mida kasutati taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute ja muu teaduspõhise kirjanduse leidmiseks ja valimiseks: millistest andmebaasidest otsiti, milliseid märksõnu kasutati ja milliseid kriteeriume kasutati otsingu täpsustamiseks. Näiteks otsiti uuringuid PubMedist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid "diabetes in pregnancy", valikukriteeriumid olid insuliinravi enne rasedust ja kättesaadavad ingliskeelsed täistekstilised artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Välja otsiti 10 uuringut, millest 3 uuringu tulemused on taotluses esitatud, kuna teiste uuringute valim oli väike (alla 20 uuritava).*

Galsulfaasi ohutust ja tõhusust hindav kliiniline uuringuprogramm hõlmas I/II faasi,<sup>12</sup> sellele järgnenud II faasi,<sup>13</sup> ja otsustava III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringut,<sup>14</sup> ning avatud laiendamisuuringuid, mis järgnesid nende kolme kliinilise uuringu patsientidele.<sup>16</sup>

veebruari 2023 viidi PubMedis läbi sihipärane kirjanduse ülevaade kliiniliste uuringute tulemusi kajastavate publikatsioonide kohta, kasutades märksõnu galsulfaas (või Naglazyme või rhASB) ja mukopolüsahhariidoos VI (või MPS VI). Identifitseeriti kolme peamise kliinilise uuringu publikatsioonid Naglazyme'iga ning neljas publikatsioon, milles teatati kuni 5 aasta jooksul andmeid andvatest pikendusuuringutest.

##### 4.2 Tõendid tervishoiu tõhususe kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside põhjal.

Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Yu ZF, Wittes J, Berger KI, Newman MS, Lowe AM, Kakkis E, Swiedler SJ; MPS VI 3. faasi uurimisrühm. VI mukopolüsahhariidoosi ensüüm-asendusravi: 3. faasi randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga rahvusvaheline uuring inimese rekombinantse N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfaasi (inimese rekombinantse arüülsulfaasi B või rhASB) ja avatud pikendusuuring. *J Pediatr.* 2006 Apr;148(4):533-539. .<sup>14</sup>

4.2.1 Uuringu sihtrühm ja vastajate arv uuringurühma kohta  
*Märkige uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmade kaupa ja nende lühikirjeldus, nt vanus, sugu, varasem ravi jne.*

MPS VI diagnoosiga patsiendid (vanus  $\geq 7$  aastat) (N=39) randomiseeriti 1:1 ja nad said 24 järjestikuse nädala jooksul kas platseebo (n=20) või rhASB/galsulfaasi 1,0 mg/kg (n=19) iganädalast infusiooni. Pärast 24 nädalat osalesid kõik ravi lõpetanud patsiendid avatud pikenduses. Diagnoos kinnitati kas biokeemiliselt või geneetilise testimisega. Sobivad patsiendid pidid söeluuringu ajal kõndima ilma abivahenditeta vähemalt 5 m ja mitte rohkem kui 270 m esimese 6 minuti jooksul või mitte rohkem kui 400 m kokku 12 minuti jooksul 12MWT-s.

4.2.2 Uurimisaluse ravi/teenuse kirjeldus

Patsiendid said 24 nädala jooksul iga nädal 1 mg/kg rhASB/galsulfaasi või platseebot. Järgnevad 24 nädalat

	said kõik patsiendid rhASB/galsulfaasi 1,0 mg/kg nädalas.
4.2.3 Võrdleva ravi/teenuse kirjeldus uuringus	Platseebo 24 nädalat, seejärel rhASB/galsulfaas 1,0 mg/kg/nädalas.
4.2.4 Uuringu kestus	24 nädalat randomiseeritud, topeltpimedas, kontrollitud faasis, millele järgnes avatud pikendus - kokku 48 nädalat.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus/tulemus</i>	Esmane tõhususe lõpp-punkt, kaugus 12-minutilise kõndimise testi (12MWT) käigus käidud jalgsi, mis andis vastupidavuse mõõtmise.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><b>12MWT:</b> 24 nädala möödudes kõndisid rhASB/galsulfaasi saanud patsiendid võrreldes platseebot saanud patsientidega keskmiselt <math>92 \pm 40</math> m rohkem 12-minutilise kõndimise testis (<math>p=0,025</math>), 95% usalduspiiriga (11m, 172m). Seda erinevust toetab see, et 24. nädalal suurendas rhASB/galsulfaasi rühm 12MWT 6-minutilise ajapunkti kõndimise distantssi 53 m võrra, võrreldes platseeborühma muutuste puudumisega (<math>p=0,007</math>).</p> <p>Ajavahemikul 25. nädalast kuni 48. nädalani täheldati platseeborühma (<math>n=18</math>) rhASB/galsulfaasi kasutamise alustamisel käimiskauguse pidevat suurenemist ja rhASB/galsulfaasi rühmas (<math>n=19</math>) jätkuvat paranemist.</p> <p>12MWT distantss, alates algtasemest kuni 48 nädalani:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhASB/galsulfaas, millele järgneb rhASB/galsulfaas - absoluutne erinevus: <math>145 \pm 25</math> (<math>P &lt; 0.001</math>)</li> <li>• Platseebo, millele järgnes rhASB/galsulfaas - absoluutne erinevus: <math>90 \pm 23</math> (<math>P &lt; 0.001</math>).</li> </ul>
4.2.7 Muud tulemusnäitajad <i>Uuritavast teenusest tulenevad muud olulised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	GAG tase uriinis, 3-minutiline trepironimise test (3MSC) (siin on kirjeldatud ainult vastupidavusega seotud hindamist).
4.2.8 Muude tulemusnäitajate tulemused	<p><b>GAG-d uriinis:</b> rhASB/galsulfaasi rühmas vähenes GAG-de tase uriinis 75% võrreldes algtasemega. Lähteväärtusega korrigeeritud variatsioonianalüüs näitas 24. nädalal platseebo ja rhASB/galsulfaasi rühmade vahel hinnangulist keskmist erinevust - <math>227 \pm 18</math> <math>\mu\text{g}/\text{mg}</math> kreatiini (<math>p &lt; 0,001</math>) 95% usalduspiiriga (<math>-265</math>, <math>-190</math> <math>\mu\text{g}/\text{mg}</math> kreatiini). Pärast ravi alustamist rhASB/galsulfaasiga vähenes platseeborühmas 25. ja 48. nädala vahelisel ajal keskmine uriini GAG sisaldus sarnaselt.</p> <p><b>3MSC:</b> keskmine erinevus 3MSC määrade muutuses 24. nädalal näitas keskmist paranemist 5,7 astet/min</p>

	(p=0,053) rhASB/galsulfaasiga ravitud patsientide kasuks võrreldes platseeboga.
--	---

Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Yu ZF, Swiedler SJ, Hopwood JJ; MPS VI uuringurühm. Vastupidavuse, liikuvuse ja liigesefunktsiooni mõõtmiste otsene võrdlus VI mukopolüsahhariidoosi (Maroteaux-Lamy sündroom) ensüümi asendusravi ajal: tulemused pärast 48 nädalat 2. faasi avatud kliinilises uuringus, mis hõlmas inimese N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfaasi rekombinantset ravi. Pediatrics. 2005 Jun;115(6):e681-9. doi: 10.1542/peds.2004-1023. <sup>13</sup>	
4.2.1 Uuringu sihtrühm ja vastajate arv uuringurühma kohta <i>Märkige uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmade kaupa ja nende lühikirjeldus, nt vanus, sugu, varasem ravi jne.</i>	Kümme (N=10) patsienti, kellel oli geneetiliselt või biokeemiliselt tõestatud MPS VI diagnoos, vanuses 6-22 aastat. Kõlblikel patsientidel oli vastupidavuse piirang, mis oli määratletud kui 12-minutilise algtaseme kõndimise vahemaa ilma abivahenditeta >1m, kuid <250m 6-minutilise ajahetke juures.
4.2.2 Uurimiseluse ravi/teenuse kirjeldus	Patsientidele manustati 1,0 mg/kg rhASB/galsulfaasi annust iganädalaselt (7+3 päeva) vähemalt 48 nädala jooksul.
4.2.3 Võrdleva ravi/teenuse kirjeldus uuringus	Võrdleja puudub
4.2.4 Uuringu kestus	Patsiendid said rhASB/galsulfaasi 1,0 mg/kg/nädalas vähemalt 48 nädala jooksul. Lõplik kliiniline hindamine viidi läbi 48 nädala möödudes.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus/tulemus</i>	Ohutus: Kõik 10 patsienti lõpetasid 48 ravinädalat, kusjuures 480 võimalikust infusioonist lõpetati 475.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<b>Ohutus:</b> teatati seitsmest tõsisest kõrvaltoimest (SAE), millest kuus ei olnud seotud rhASB/galsulfaasiga. Üks kõrvaltoime, mida hinnati võimalikuks seoses rhASB/galsulfaasiga, oli astmahoog, mis tekkis pärast infusiooni lõpetamist astmahaigusega patsiendil, kes vajab pidevaid bronhodilataatoreid ning suukaudseid ja inhaleeritavaid steroide. Seejärel võõrutati see patsient 24. nädalaks suukaudsetelt steroididelt. Infusiooni ajal esines 29 raviga seotud kõrvaltoime (AE), mis olid peamiselt kerged, kusjuures 13 korral täheldati kerget naha ülitundlikkust ühel patsiendil.
4.2.7 Muud tulemusnäitajad <i>Uuritavast teenusest tulenevad muud olulised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Efektiivsus: GAG kontsentratsioon uriinis; 12MWT-s käidud distants; 3MSC-testis läbitud treppide arv (siin on kirjeldatud ainult vastupidavusega seotud hindamisi).
4.2.8 Muude tulemusnäitajate tulemused	<b>GAG kontsentratsioon uriinis:</b> GAG kontsentratsiooni muutused uriinis 48 nädala jooksul normaliseeriti uriini kreatiniini kontsentratsiooni suhtes. Kõigil patsientidel vähenes GAG kontsentratsioon uriinis oluliselt, kusjuures seitsmel

	<p>patsiendil saavutati tase &lt;100 µg/mg kreatiniini ja ülejäänud kolmel patsiendil 100-200 µg/mg kreatiniini.</p> <p><b>12MWT:</b> kõndimisdistants paranes keskmiselt (SD) 112 m (±151,5) võrra, 264,0 m (±170,4) algtasemel 475,1 m (±206,9) 48 nädala jooksul (P &lt;0,002).</p> <p><b>3MSC test:</b> Kõik patsiendid näitasid 24 nädala möödudes 3 kuni 115 trepiastme tõusu, kusjuures paranemine jätkus 48 nädala jooksul. Treppide arv suurenes keskmiselt (SD) 60,8 ± 51,4 võrra, 50 meetrilt (±29,5) alguses kuni 110,8 meetrini (±65,2) 48 nädala jooksul (P &lt;0,005).</p>
--	---

<p>Harmatz, P.; Whitley, C.B.; Waber, L.; Pais, R.; Steiner, R.; Plecko, B.; Kaplan, P.; Simon, J.; Butensky, E.; Hopwood, J.J. Ensüümide asendusravi VI mukopolüsahhariidoosi (Maroteaux-Lamy sündroom) korral. <i>J. Pediatr.</i> 2004, 144, 574-580.<sup>12</sup></p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtrühm ja vastajate arv uuringurühma kohta <i>Märkige uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmade kaupa ja nende lühikirjeldus, nt vanus, sugu, varasem ravi jne.</i></p>	<p>Seitse patsienti, kellel oli biokeemiliselt kinnitatud madal ASB ensüümi aktiivsus (&lt;20% laboratoorsetest mõõtmistest), randomiseeriti saama kas 0,2 või 1,0 mg/kg rhASB/galsulfaasi iganädalase intravenoosse infusioonina, juhusliku, kahe annusega topeltpimeda uuringu I/II faasi raames. Kuus patsienti lõpetas ohutuse ja efektiivsuse hindamise 24 nädala jooksul, kui patsiendid olid pimedad, kuid jäid määratud annuse juurde kuni 48-nädalase hindamiseni, mille lõpetas 5 patsienti.</p>
<p>4.2.2 Uurimisaluse ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Kolm patsienti (n=3) said iganädalast infusiooni rhASB/galsulfaasi 1,0 mg/kg (suur annus).</p>
<p>4.2.3 Võrdleva ravi/teenuse kirjeldus uuringus</p>	<p>Kolm patsienti (n=3) said iganädalast infusiooni rhASB/galsulfaasi 0,2 mg/kg (madal annus).</p>
<p>4.2.4 Uuringu kestus</p>	<p>Kuus patsienti lõpetas vähemalt 24 nädalat ja viis patsienti vähemalt 48 nädalat. Üks patsient loobus uuringust 3. nädalal isiklikel põhjustel, mis ei olnud seotud uuringuravimiga, ja teine patsient loobus 32. nädalal, kuna ei tajunud kasu; see patsient kasutas uuringust lahkumise ajal madalat annust rhASB/galsulfaasi ja ei soovinud oodata institutsionaalse kontrollkomisjoni heakskiitu, et saada suurem annus.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus/tulemus</i></p>	<p>Ohutus: SAE-de ja AE-de arv</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p><b>Ohutus:</b> Esimese 48 nädala jooksul teatati seitsmest SAE-st. Üks sündmus määrati hiljem kindlaks, et tegemist ei ole kõrvaltoimega, kuna leiud ei kujutanud endast muutust võrreldes algtasemega. Teine sündmus, millest teatati 10 kuud pärast seda, kui patsient loobus</p>

	<p>uuringust (pärast kolme infusiooni saamist), leiti, et see ei olnud seotud uuringuravimiga. Uuringuravimi infusiooni ajal ei esinenud ühtegi SAE-d ja ühtki neist ei peetud uuringuravimiga seotuks. Infusiooni ajal esines kolmkümmend üks AES, mis kõik hinnati kergeks ja mis kõik lahenesid. Infusiooni ajal ei teatatud allergilistest reaktsioonidest. Esimese 48 ravinädala jooksul teatatud AES-idest (n=126) esines 50 madala annuse rühmas ja 76 kõrge annuse rühmas. Enamik AESi põhjustasid põhihaiguse ilmingud. Järgmisi Aes'e hinnati võimalikuks seoseks uuritava ravimiga (sulgudes on arvatud üksikute sündmuste arv): letargia (2), hüpotensioon (1), sügelus (4), lööve/nahaärritus (4) ja aeg-ajalt esinev liigesepoppimine (1).</p>
<p>4.2.7 Muud tulemusnäitajad <i>Uuritavast teenusest tulenevad muud olulised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Efektiivsus: GAG kontsentratsioon uriinis; funktsionaalne võimekus, mida hinnatakse kuue minuti kõndimistesti (6MWT) abil (siin on kirjeldatud ainult vastupidavusega seotud hindamist).</p>
<p>4.2.8 Muude tulemusnäitajate tulemused</p>	<p><b>GAG kontsentratsioon uriinis:</b> (P=0,04), kusjuures suur annus põhjustas kiirema ja suurema püsiva suhtelise vähenemise uriini GAG-sisalduses (63% vs. 51% 48. nädalal).</p> <p><b>6MWT:</b> patsientide funktsionaalne võimekus paranes uuringuperioodi jooksul. Viis patsienti kuuest (üks patsient loobus pärast 30. nädalat) paranes 6MWT-uuringus 48 nädala jooksul, kusjuures kogu populatsiooni puhul täheldati olulist paranemist (P=0,04).</p>

<p>Harmatz P, Giugliani R, D Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Ketteridge D, Hopwood JJ, Plecko B, Steiner R, Whitley CB, Kaplan P, Yu ZF, Swiedler SJ, Decker C; MPS VI uuringurühm. Pikaajaline kestvuse ja ohutuse jälgimine ensüümse asendusravi ajal mukopolüsahhariidoosi VI korral: rekombinantse inimese N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfaasi kolme kliinilise uuringu lõpptulemused. Mol Genet Metab. 2008 Aug;94(4):469-475. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.04.001. Epub 2008 May 23.<sup>16</sup></p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtrühm ja vastajate arv uuringurühma kohta Märkige uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmade kaupa ja nende lühikirjeldus, nt vanus, sugu, varasem ravi jne.</p>	<p>Käesoleva uuringu eesmärk oli hinnata rhASB/galsulfaas-ravi pikaajalist kliinilist kasu ja ohutust MPS VI-ga patsientidel.</p> <p>Viiskümmend kuus patsienti, kes on pärit kolmest kliinilisest uuringust: I/II faasi,<sup>12</sup> II faasi,<sup>13</sup> ja III faasi<sup>14</sup> (eelnevalt kirjeldatud), jätkasid ravi rhASB/galsulfaasiga avatud pikendusfaasis.</p>



4.2.2 Uurimisaluse ravi/teenuse kirjeldus	Kõik patsiendid said iganädalast infusiooni rhASB/galsulfaasi 1,0 mg/kg.
4.2.3 Võrdleva ravi/teenuse kirjeldus uuringus	Võrdlusvahend puudub.
4.2.4 Uuringu kestus	Andmete kogumine jätkus 97-260 nädala jooksul kõigis kolmes kliinilises uuringus.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus/tulemus	Efektiivsust hinnati 12MWT või 6MWT käigus läbitud distantsi järgi.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Enamik kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest näitas kõndimisdistantsi (12MWT) suurenemist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• III faasi pikendamise andmed 96. nädalal: keskmine (SE) paranemine uuringu algväärtusest 183 m (<math>\pm 26</math>) (<math>P &lt; 0,001</math>) rhASB/galsulfaasi ja seejärel rhASB/galsulfaasi rühmas (<math>n=18</math>) ning keskmine (SE) paranemine ravi algväärtusest (24. nädal) 117 m (<math>\pm 25</math>) (<math>P &lt; 0,001</math>) platseebo ja seejärel rhASB/galsulfaasi rühmas (<math>n=18</math>).</li> <li>• II faasi laiendamise andmed 144. nädalal: keskmine (SD) paranemine võrreldes uuringu algtasemega 255 m (<math>\pm 191</math>) (<math>P=0,004</math>) uuringukohordis (<math>n=9</math>).</li> <li>• I faasi pikendamise andmed 240 nädala jooksul: keskmine (SD) paranemine võrreldes uuringu algtasemega 130 m (<math>\pm 126</math>) (<math>p=0,0625</math>) uuringukohordis (<math>n=4</math>).</li> </ul>
4.2.7 Muud tulemusnäitajad Uuritavast teenusest tulenevad muud olulised tulemused, mida uuringus hinnati	<p>Tõhusus: Uriini GAG-de vähenemine; 3MSC-testis läbitud treppide arv.</p> <p>Ohutus: Kõrvaltoimetest teatamine ja ravist kinnipidamine.</p>
4.2.8 Muude tulemusnäitajate tulemused	<p><b>Uriini GAG-d:</b> Uriini GAG-de märkimisväärne vähenemine võrreldes algtasemega, mida täheldati igas uuringus, püsis kuni uuringu lõpetamiseni, kusjuures keskmine vähenemine oli ligikaudu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 79% (240. nädal; vahemik: 62-88%; <math>P=0,0625</math>) I/II faasi uuringus.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 72% (144. nädal; vahemik: 45-84%; P &lt;0,001) II faasi uuringus.</li> <li>• 72% rhASB/galsulfaasi rühmas, millele järgnes rhASB/galsulfaas (96. nädal; vahemik: 42-82%; P &lt;0,001), ja 71% platseeborühmas, millele järgnes rhASB/galsulfaas (96. nädal; vahemik: 52-87%; P &lt;0,001), III faasi uuringus.</li> </ul> <p><b>3MSC test:</b> Enamik uuringus osalenud patsientidest näitas treppide läbimise suurenemist; 10 patsienti 10-st II faasi patsiendist ja 33 patsienti 38-st III faasi patsiendist näitasid lõpphindamisel paranemist võrreldes algtaasemega. 3MSC testi tulemused näitasid olulist tõusu kuni 144 nädala jooksul 2. faasis ja kuni 96 nädala jooksul 3. faasi pikendamisel. Treppide koguarvu puhul:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• II faasi laiendamise andmed 144. nädalal: keskmine muutus (<math>\pm</math>SD) 71,2 (<math>\pm</math>57,7) (P=0,006) uuringukohordis (n=9).</li> <li>• III faasi pikendamise andmed 96. nädalal: keskmine muutus (<math>\pm</math>SE) uuringu algväärtusest 33,8 (<math>\pm</math>5,4) (P &lt; 0,001) rhASB/galsulfaasi ja seejärel rhASB/galsulfaasi rühmas (n=19) ning keskmine muutus (<math>\pm</math>SE) ravi algväärtusest (24. nädal) 22,7 (<math>\pm</math>5,0) (P &lt; 0,001) platseebo ja seejärel rhASB/galsulfaasi rühmas (n=19).</li> </ul> <p><b>kõrvaltoimetest teatamine ja ravist kinnipidamine:</b> Ükski uuringust loobumine ei olnud seotud raviga, välja arvatud üks patsient, kes loobus platseebot saades. RhASB/galsulfaasi ravijärgsus oli kõrge: 8672 võimalikust infusioonist 8513 (98%) viidi lõpule. Kuigi kõigil patsientidel esines Aes, ei olnud enamik neist seotud uuringuravimiga (ainult 14% oli seotud raviga). Enamik juhtumitest olid kerged kuni mõõdukad; ainult 2% kõigist AESidest ja 2% raviga seotud kõrvaltoimetest kirjeldati kui raskeid ning enamik juhtumeid ei esinenud infusiooni ajal. Uuringute ajal esines kuuel patsiendil kaheksa raviga seotud sündmust, millest teatati SAE-dena, millest kahte hinnati raskeks, kuid ükski neist reaktsioonidest ei põhjustanud ravi katkestamist.</p>
--	---

*Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, kopeerige väljad 4.2.1 kuni 4.2.8. Palun lisage maksimaalselt 5 teaduslikku uuringut.*

#### 4.3 Tõendus põhised andmed tervishoiuteenuste ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoimete/tüsistuste esinemissagedus	Kõrvaltoime/tüsistuse nimetus
Väga levinud ( $\geq 1/10$ )	farüngiit, gastroenteriit; arefleksia, peavalu; konjunktiviit, sarvkesta hägusus; kõrvavalu, kuulmispuudulikkus; hüpertensioon; düspnoe, ninakinnisus; kõhuvalu, nabatõbi, oksendamine, iiveldus; angioödeem, lööve, urtikaaria, pruuritus; valu, valu rinnus, jäigastus, alaise, pürektsia; artralgia. <sup>1</sup>
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Tremor; hüpotensioon; apnoe, köha, hingamishäired, astma, bronhospasm; erüteem. <sup>1</sup>
Tõsised kõrvaltoimed	Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid näo turse ja palavik (väga sage); tavapärasest pikemad hingamisvahed, hingamiskeskused, astma ja nõgestõbi (sage); keele ja kurgu turse; tõsine allergiline reaktsioon sellele ravimile (teadmata sagedusega). <sup>1</sup>
Võimalikud tüsistused	Seljaaju/kaelajuure kompressioon (SCC) koos sellest tuleneva müelopaatiaga on tuntud ja tõsine tüsistus, mis võib olla tingitud MPS VI-st. Turuletulekujärgselt on teatatud galsulfaasiga ravitud patsientidest, kellel tekkis või süvenes SCC, mis nõudis dekompressioonioperatsiooni. <sup>1</sup> Turuletulekujärgselt teatati teadmata sagedusega reaktsioonidest, sealhulgas: anafülaksia ja šokk; paresteesia; bradükardia, tahhükardia ja tsüanoos; kahvatus; kõriödeem, hüpoksia ja tahhüpnöe.
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldage, milliseid teenuseid ja ravimeid tuleb patsiendile pakkuda ja millises ulatuses, et ravida kõrvaltoimeid ja tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: perifeersetest dopamiinergilistest mõjudest põhjustatud kõrvaltoimed (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab domperidooniga kontrollida kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfünravi alustamist, mille järel on domperidooni kasutamise lõpetamine.</i></p>	
<p>4.4 Tervishoiuteenuste osutamise kogemus ülemaailmses praktikas</p> <p><i>Kirjeldage avaldatud ravi tulemusi ülemaailmses praktikas, kui avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside põhjal puuduvad tõendus põhised tõendid ravi tõhususe ja ohutuse kohta.</i></p>	

## 5. Tõendus põhine versus alternatiivne tõendus põhine ravi

5.1 Alternatiivne tõenduspõhine ravi, mida ravikindlustus rahastab tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu.

*Palun kirjeldage maksimaalselt 3 alternatiivi.*

Alternatiivi tüüp <i>Märkige, millise loetelu (tervishoiuteenused, ravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on patsiendile kättesaadav asjakohane alternatiiv.</i>	Alternatiiv <i>Märkige alternatiivse ravi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Täiendavad selgitused / kommentaarid <i>Vajaduse korral lisage sellesse veergu lisateavet.</i>
1.		
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse ravi lisamine Euroopa riikides aktsepteeritud juhenditesse.

*Kui teenust ei ole suunistes esitatud või kui selles valdkonnas puuduvad rahvusvahelised suunised, lisage selgitus väljale 5.2.3. Palun kirjeldage maksimaalselt 5 suunist.*

Ravijuhendi nimi	Avaldamise aasta	Juhendis esitatud soovitus	Soovituse tugevus ja selle aluseks oleva tõendusmaterjali tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse kohta</i>	
		<i>Soovitused alternatiivseks raviks</i>	
1.			
2.			

5.3 Kokkuvõtte tõenditest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste ravimeetoditega

*Tehke kokkuvõtte teenuse oodatavatest lühi- ja pikaajalistest tervisetulemustest, nt surmajuhtumite vähenemine, haigestumuse vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvalekallete vähenemine, tüsistuste vähenemine.*

*Lisaks sellele uurige, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviga. Uue teenuse paremuse väites tuleb näidata, milliste tulemuste puhul on taotletaval teenusel eeliseid.*

--

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

*Kirjeldage tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikke tegevusi (sealhulgas ettevalmistavaid tegevusi) nende toimumise järjekorras, kaasatud personali ja nende rolle, teenuse osutamise kohta (palat, protseduuriruum, operatsioonisaal) ning kasutatavaid seadmeid ja tarvikuid. Võimaluse korral lisage tegevuste teostamise keskmised ajad. Meditsiiniteenuste puhul kirjeldage raviskeemi: ravi kestus, patsiendile manustatavad annused.*

Ravimit manustatakse üks kord

nädalas intravenoosse neljatunnise infusiooni teel.

### 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetsete tervishoiuteenuste osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Määrake kindlaks sobivad teenuseosutajad (nt piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikuline partner, perearst).</i>	Sarnaselt teistele ensüümasendusravi teenustele
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt ja/või päevaravi/päevakirurgia alusel? <i>Loetlege asjakohased valikud.</i>	Sarnaselt teistele ensüümasendusravi teenustele
7.3 Ravimite eripära <i>Nimetage ravi rahastamise lepingu alusel, milliste erialade puhul on teenus arvel.</i>	Sarnaselt teistele ensüümasendusravi teenustele
7.4 Tervishoiuviisiitide minimaalne arv teenuse osutamise kvaliteedi tagamiseks. <i>Esitage minimaalne arv kordi, mil teenust tuleks osutada, et tagada teenuse kvaliteedi säilimine. Lisage selgitused/selgitused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Sarnaselt teistele ensüümasendusravi teenustele
7.5 Vajadus personali (täiendava) koolituse järele <i>Kirjeldage teenust osutava spetsialisti (vajaduse korral eriarsti, õe, füsioterapeudi jne) kvalifikatsiooni ja seda, kas personal vajab teenuse osutamiseks koolitust (sh täiendkoolitust teatud ajavahemike järel). Kui on vaja koolitust, selgitage, kes koolitust korraldab, kus koolitus toimub ja kes koolituse eest maksab (kas koolituse tagab seadme müüja või teenuse osutaja ja selle maksumus sisaldub teenuse hinnas jne).</i>	
Puudub	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldage, kuidas tervishoiuteenuse osutaja peaks oma tööd korraldama, milliseid meditsiiniseadmeid on vaja, kas on olemas täiendavaid osakondi/teenuseid ja kas ööpäevaringne kättesaadavus on õigustatud, et tagada soovitud tulemus. Hinnake, kas teenuseosutaja on valmis teenust kohe osutama või on vaja teha täiendavaid investeeringuid, koolitust, ruume jne. on vaja.</i>	
Sarnaselt teistele ensüümasendusravi teenustele	

### 8. Teenuste osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on Eestis varem osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust osutatakse Eestis	2022
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastas	1 patsient
8.4 Eestis teenuseid osutavad raviasutused	SA TÜK
8.5. Tervishoiuteenuse koodid, mida kasutatakse tervishoiuteenuse kodeerimiseks ravivormis.	n/a

8.6 Ravitulemused Eestis	
--------------------------	--

**9. Tervishoiuteenust vajavate isikute ja protseduuride arvu prognoosid Eestis järgmise nelja aasta jooksul aastate kaupa.**

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravi kohta (kodeeritud ühele arvele)		1 patsient	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuprotseduuride prognoositav arv aastas järgmise nelja aasta jooksul aastate kaupa			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv võttes arvesse nii uusi osalejaid kui ka neid, kes jätkavad ravi järgmisel aastal.	9.2.3 Juhtumite arv inimese kohta aastas, võttes arvesse, et kõik patsiendid ei pruugi aasta algusest peale teenusele lisanduda.	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
Aasta 1	1	52 teenusekorda	arvutusleht: $9.1 * 9.2.2 * 9.2.3$
2. aasta	1	52 teenusekorda	
3. aasta	1	52 teenusekorda	
Aasta 4	1	52 teenusekorda	
9.3 Prognoosi aluste selgitus <i>Selgitused selle kohta, mille alusel on hinnatud teenust vajavate patsientide arvu ja patsientide arvu muutumist aastate jooksul.</i>			
Euroopas on MPS VI esinemissagedus 1 juhtum 625 000 elussünni kohta. <sup>8</sup>			
9.4 Tervishoiu mahtude jagunemine tervishoiuasutuste vahel <i>See tabel tuleb täita, kui tervishoiuteenuse osutamine on planeeritud konkreetsetes asutustes, st tegemist on konkreetse tervishoiuteenusega, mida osutatakse piiratud arvus asutustes.</i>			
9.4.1 TTO nimi	9.4.2 Haigekassa arved erialade kaupa haiglaasutuses	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv arvel eriala järgi	
<i>Põhja-Eesti Regionaalhaigla Sihtasutus</i>			
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum		52 teenusekorda aastas	

**10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loetelu, ravimite loetelu või meditsiiniseadmete loeteluga ja mõju töövõimetusle.**

10.1 Tervishoiuteenused, mis on lisateenused lisaks ravile, mille jaoks teenust taotletakse <i>Loetlege samas haigusloos sisalduvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv selles haigusloos.</i>	Puuduvad, tegu ainult ambulatoorse ravimi manustamisega 4 tunni jooksul
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad ravijuhule, kui kasutatakse alternatiivset teenust <i>Loetlege samas raviarves sisalduvate alternatiivsete tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv kõnealusel arvel.</i>	

<p>10.3 Kas uus teenus asendab osaliselt või täielikult olemasolevat tervishoiuteenust?  <i>Kui jah, palun loetlege nende teenuste koodid ja selgitage, milline osa uutest teenustest asendab praegu loetletud teenuseid (märkige asendamine teenuse osutamise aja osas).</i></p>	ei
<p>10.4 Kui suur osa taotletavast teenusest on uus ravi? Kas teenuse kehtestamine tähendab uute juhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis kui palju uusi juhtumeid?</p>	Kõik on uued ravijuhud
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegsed, eelnevad või hilisemad vajalikud tervishoiuteenused (mis ei ole märgitud taotletava teenuse arstiarvele), soodusravimid ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta aastas</u>.  <i>Kirjeldage täiendavaid teenuseid, ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid, mis on vajalikud kas ravimi väljakirjutamiseks, teostamiseks või jälgimiseks: kuidas kasutada (ravimite annustamisskeem), ravikuuride kestus/arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.  Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui pärast protseduuri läbiviimist muutub isiku edasiseks raviks ja/või jälgimiseks kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutamine. Kui muutusi ei toimu, tuleb esitada selgitus.</i></p>	
<p>10.6 Alternatiivseks raviks vajalikud tervishoiuteenused (samaaegsed, eelnevad või järgnevad) (mis ei ole märgitud taotletava teenuse arvel), soodusravimid ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta aastas</u>.  <i>Palun vaadake punktis 10.5 esitatud selgitusi.</i></p>	Alternatiivne ravi puudub
<p>10.7 Kas on olemas teaduslikud tõendid selle kohta, et uus tervishoiuteenus <u>mõjutab</u> töövõimetuse kestust <u>erinevalt</u> võrreldes alternatiivse raviga?  <i>Kas kirjanduses on avaldatud andmeid töövõimetuse kestuse kohta ja kas võib väita, et raviviiside vahel on erinevusi?</i></p>	Puuduvad tõendid
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva on isik taotletava teenuse tõttu töövõimetu ja mitu päeva on isik alternatiivse ravi tõttu töövõimetu?</p>	n/a

## 11. Kulud ja kulutasuvus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitage taotletava tehnoloogia maksumus. Esitage teave ravimi maksumuse kohta, kui ravimil puudub müügiluba ja/või müügiloa omaniku esindaja Eestis. Sellisel juhul esitage ravimi maksumus koos hinna*

täpsustusega (ravimi tehasehind, ravimi hulгимüügi tehasehind, lõpphind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Kohustuslik väli, kui taotluse eesmärk on "Uue tehnoloogia kasutuselevõtt loetelus olevasse teenusesse".

Ravimi maksumus põhineb annusel kaalu kohta, seega muutub summas eurot aastas. Antud momendil ei ole müügiloa hoidja valmis seadma hinnalage, kuna selle tarvis on vaja peakontori otsust. Sellele vaatamata soovib müügiloa hoidja alustada hinnaläbirääkimisi.

#### 11.2 Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> § 9 lõikele 4 peab müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimi taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt ravimi farmakoökonomilise hindamise Balti juhendile<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuvad põhjused, miks seda ei tehta. Seega, kui taotluse eesmärk on "ravimi uus loetellu kandmine" või "uue ravimikomponendi lisamine olemasolevale ravimile", ei pea taotleja esitama tervishoiuökonomilist analüüsi. Uue tehnoloogia loetellu kandmise puhul on soovitatav esitada majandusanalüüsi kokkuvõte.

Tervishoiuökonomilist analüüsi pole teadaolevalt kuskil tehtud. Palume taotlus lahendada sarnastel alustel teiste ensüümasendusravi preparaatidega.

#### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse osutamise järgi (v.a ravimid).

Palun lisage maksimaalselt 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hindamise läbi viinud asutuse nimi	11.3.2 Hindamise avaldamise aasta	11.3.3 Kokkuvõtte kulutõhususe kohta Kas ravi on hinnatud kulutõhusaks? Palun märkige taotletava teenuse lisaväärtus. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (LYG) või kvaliteediga korrigeeritud eluaastat (QALY) saadakse taotletava teenuse abil või mitu tüsistust või meditsiinilise probleemi retsidiivi välditakse uue teenuse abil. Milline on täiendav kulutõhususe suhe (ICER) saavutatud tervisetulemuse kohta?
n/a	n/a	n/a

#### 11.4 Isiku omavastutuse mõistlikkuse hindamine ja isiku valmisolek tasuda teenuse eest osaliselt või täielikult ise.

Välja on toodud isiku omaosaluse vajalikkus ja selle maksmise võimalused. Kui omavastutus on vajalik, lisatakse omavastutusprotsent.

Omaosaluse nõusoleku avalduse esitamisel arvestage ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ja selgitage: 1) kas teenuse osutamisega taotletavat eesmärki on võimalik saavutada muude, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ja ei halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide ja kriteeriumidele vastavuse hindajate täpne sisu, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord."

<sup>9</sup> Saadaval:

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



- 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või leevendamisele;  
3) kas kindlustatud isikud on üldiselt valmis teenuse eest ise maksma ja millest sõltub nende otsus.

Ostavastutus ei ole kohaldatav

## 12. Tervishoiuteenuste väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja kohaldamise tingimused.

12.1 Tervishoiuteenuste väärkasutamise tõenäosus <i>Teave teenuse võimaliku väärkasutuse kohta (kas ja kuidas). Nt oht, et tervishoiuteenust kasutatakse vale patsiendi puhul, ebapiisava erialase pädevusega tervishoiutöötaja või tugiisiku poolt.</i>	väike
12.2 Tervishoiuteenuste liigse kasutamise tõenäosus <i>Teave teenuse võimaliku liigse kasutamise kohta (kas ja kuidas). Nt. ravi ei katkestata, kui esineb progresseerumine, ravi alustatakse varem, kui on proovitud eelnevaid ravimeetodeid.</i>	väike
12.3 Patsiendi isiksuse ja elustiili võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, elustiil jne. mõjutab ravi tulemusi? Kui jah, märkige tegur ja selle mõju.</i>	puudub
12.4 Kas on vaja kehtestada kohaldamistingimused, et tagada tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutamine.	Ei ole vaja
12.5 Tervishoiutingimused <i>Kui vastus 12.4 on jaatav, siis palun sõnastage teenuse kasutamise tingimused, mis aitavad tagada tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise.</i>	

## 13. Kasutatud kirjandus

Viited kasutatud kirjandusallikatele on esitatud järgmiselt:

*Esimene autor. Artikli pealkiri. Väljaandja (artikli puhul ajakirja või ajakirja nimi; raamatu puhul kirjastaja nimi), ilmumisaasta ja -kuu ning ajakirja puhul selle number ja leheküljenumberid.*

*Nt : Pouwer F et al. Depressioonisümptomite ja glükeemilise kontrolli vaheline seos võib olla ebastabiilne soolises lõikes. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.*

*Võimaluse korral esitatakse veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, tuleb koos taotlusega esitada viidatud materjalide elektroonilised või paberkoopiad.*

1. BioMarin 2006. Naglazyme ravimi omaduste kokkuvõte 2016. Elektrooniline ravimikompendium, kättesaadav aadressil: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/naglazyme-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/naglazyme-epar-product-information_en.pdf) (vaadatud 28. veebruar 2023).
2. Harmatz P, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: patofüsioloogia, diagnoosimine ja ravi. Front Biosci (Landmark Ed). 2017 Jan 1;22(3):385-406. doi: 10.2741/4490. PMID: 27814620.
3. D'Avanzo F, Zanetti A, De Filippis C, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type VI, ajakohastatud ülevaade haigusest. Int J Mol Sci. 2021 Dec 15;22(24):13456. doi: 10.3390/ijms222413456. PMID: 34948256; PMCID: PMC8707598.

4. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2010 Apr 12;5:5. doi: 10.1186/1750-1172-5-5-5. PMID: 20385007; PMCID: PMC2873242.
5. Golda A, Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis tüüp VI: kardioloogi juhend diagnoosimiseks ja raviks. <i>Int J Cardiol.</i> 2013 Jul 15;167(1):1-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.115. Epub 2012 Jun 16. PMID: 22704873.
6. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS konsensusprogrammi juhtkomitee; MPS konsensusprogrammi kaasesimehed. Soovitud MPS VI raviks: süstemaatilised tõendus põhised ja konsensus põhised juhised. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2019 May 29;14(1):118. doi: 10.1186/s13023-019-1080-y. PMID: 31142378; PMCID: PMC6541999.
7. Giugliani, R.; Lampe, C.; Guffon, N.; Ketteridge, D.; Leão-Teles, E.; Wraith, J.E.; Jones, S.A.; Piscia-Nichols, C.; Lin, P.; Quartel, A.; et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)-10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. <i>Am. J. Med. Genet. Part. A</i> 2014, 164, 1953-1964.
8. Orphanet Report Series, number 1, jaanuar 2022. Haruldaste haiguste levimus ja esinemissagedus: Bibliograafilised andmed (kättesaadav aadressil <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN</a> ). Konsulteritud 16. märtsil 2023
9. Orphanet. Mukopolüsahhariidoos tüüp 6. Kättesaadav aadressil: <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=583&amp;lng=EN#:~:text=Mucopolysaccharidosis%20type%206%20(MPS%206,the%20accumulation%20of%20dermatan%20sulfate">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=583&amp;lng=EN#:~:text=Mucopolysaccharidosis%20type%206%20(MPS%206,the%20accumulation%20of%20dermatan%20sulfate</a> . Konsulteritud 29. märtsil 2023
10. Giugliani R, Harmatz P, Wraith J. VI mukopolüsahhariidoosi ravijuhised. <i>Pediatrics.</i> 2007;120(2):405-418.
11. Horovitz, D.D.G.; Leão, E.K.E.A.; Ribeiro, E.M.; Martins, A.M.; Barth, A.L.; Neri, J.I.C.F.; Kerstenetzky, M.; Siqueira, A.C.M.; Ribeiro, B.F.R.; Kim, C.A.; et al. 34 MPS VI patsiendi puhul ensüümide asendusravi varajase alustamise pikaajaline mõju: A resurvey study. <i>Mol. Genet. Metab.</i> 2021, 133, 94-99.
12. Harmatz, P.; Whitley, C.B.; Waber, L.; Pais, R.; Steiner, R.; Plecko, B.; Kaplan, P.; Simon, J.; Butensky, E.; Hopwood, J.J. Ensüümide asendusravi VI mukopolüsahhariidoosi (Maroteaux-Lamy sündroom) korral. <i>J. Pediatr.</i> 2004, 144, 574-580.
13. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Yu ZF, Swiedler SJ, Hopwood JJ; MPS VI uuringurühm. Vastupidavuse, liikuvuse ja liigesefunktsiooni mõõtmiste otsene võrdlus VI mukopolüsahhariidoosi (Maroteaux-Lamy sündroom) ensüümi asendusravi ajal: tulemused pärast 48 nädalat 2. faasi avatud kliinilises uuringus rekombinantse inimese N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfaasi kohta. <i>Pediatrics.</i> 2005 Jun;115(6):e681-9. doi: 10.1542/peds.2004-1023. PMID: 15930196.

14. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Yu ZF, Wittes J, Berger KI, Newman MS, Lowe AM, Kakkis E, Swiedler SJ; MPS VI 3. faasi uurimisrühm. VI mukopolüsahhariidoosi ensüüm-asendusravi: 3. faasi randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga rahvusvaheline uuring inimese rekombinantse N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfaasi (inimese rekombinantse arüülsulfaasi B või rhASB) ja avatud pikendusuuring. J Pediatr. 2006 Apr;148(4):533-539. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.014.
15. Swiedler S, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, Wraith J, Roberts J, Ketteridge D, Hopwood J, Guffon N, Sá Miranda C, Teles EL, Berger K, Piscia-Nichols C. Uriini glükosaminoglükaanide ja kõndimise testi lävendiefekt kui haiguse progresseerumise näitajad VI mükopolüsahhariidoosiga (Maroteaux-Lamy sündroom) isikute uuringus Am J Med Genet A. 2005;134A(2):144-150.
16. Harmatz P, Giugliani R, D Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Ketteridge D, Hopwood JJ, Plecko B, Steiner R, Whitley CB, Kaplan P, Yu ZF, Swiedler SJ, Decker C; MPS VI uuringurühm. Pikaajaline kestvuse ja ohutuse jälgimine ensüümse asendusravi ajal mukopolüsahhariidoosi VI korral: rekombinantse inimese N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfaasi kolme kliinilise uuringu lõpptulemused. Mol Genet Metab. 2008 Aug;94(4):469-475. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.04.001. Epub 2008 May 23.

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindamiseks volitatud isiku nimi ja allkiri. <i>Elektroonilise esitamise korral allkirjastatakse dokument digitaalselt ja pealkirja "(digitaalselt allkirjastatud)" alla lisatakse järgmine tekst.</i>	Digitaalselt allkirjastatud
Kaastaotlejat esindama volitatud isiku nimi ja allkiri. <i>Kui taotluse esitab rohkem kui üks ühendus, peab taotlusele alla kirjutama kaastaotleja. Elektroonilise esitamise korral allkirjastatakse dokument digitaalselt ja nime alla lisatakse järgmine tekst: "(digitaalselt allkirjastatud)".</i>	Digitaalselt allkirjastatud