

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Kardioloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Sütiste tee 19, 13419, Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel. 56616187
1.4 Taotleja e-posti aadress	peep.laanmets@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on</i>	

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

<i>tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	PCSK9* monokloonsete antikehade ehk PCSK9 inhibiitorite kasutamine perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientide ravis (*Subtilisiini ja keksiini sarnase proproteiini konverteas 9)
<p>2.3. Taotluse eesmärk</p> <p><i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i></p>	
<p><input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu</p> <p><input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse</p> <p><input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse</p> <p><input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)</p> <p><input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup></p> <p><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)<sup>3</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup></p>	

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

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

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

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

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

<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 <sup>7</sup>
<b>2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus</b> <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>
<p>Taotluse eesmärk on PCSK9 inhibiitorite kasutuselevõtt perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kel maksimaalses talutavas doosis statiinraviga koos või ilma esetimiibi lisamiseta ei ole LDL-kolesterooli väärtus langenud ravi eesmärkväärtuseni vastavalt kehtivale ravijuhisele. PCSK9 inhibiitorid on monoklonaalsed antikehad, mis on subktaanses süstevormis 1- 2 korda kuus manustamiseks.</p>

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<b>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus</b> (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> <b>NB!</b> Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.	PCSK9 inhibiitorid on näidustatud perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kel LDL-kolesterooli väärtus vaatamata maksimaalses talutavas annuses statiinraviga koos või ilma esetimiibi lisamiseta on kas > 4,5 mmol/l ilma kardiovaskulaarhaiguse tunnusetä või > 3,6 mmol/l kardiovaskulaarhaiguse esinemise korral vastavalt 2017.a. Euroopa Kardioloogide Seltsi poolt avaldatud PCSK9 inhibiitorite praktilisele kliinilisele kasutamishuisele (1).
<b>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus</b> RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	E78.0, E78.2
<b>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</b>	

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

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

Perekondliku hüpekolesteroleemia (PH) on kõrge või väga kõrge kardiovaskulaarse tüsistuste riskiga haigus (2). PH esinemissagedus ning ateroskleroosi agressiivsus sõltub sellest, kas haigus on homotsügootne (HoPH) või heterotsügootne (HePH). Haigust diagnoositakse rahvusvaheliselt aktsepteeritud Dutch Lipid Clinic kriteeriumite alusel, mis on kättesaadav Eesti Kardioloogide Seltsi kodulehelt <http://www.eks.ee/docs/pics/FH%20diagnoosimise%20skoor%20EKS.pdf>

HoPH on väga harva esinev haigus – ühel inimesel 300 000-st. HoPH korral esineb kardiovaskulaarseid tüsistusi juba elu esimesel dekaadil ning tavaliselt jääb eluiga selle haiguse puhul alla 30 eluaasta.

HePH on sagedasem, 1: 200–500-st (3). Hiljutine metaanalüüs ligi 2,5 miljoni uuritava hulgas näitas HePH esinemissageduseks 1:250 (4), Euroopa populatsioonis 1:217 (5). HePH puhul on kardiovaskulaarhaigustesse haigestumus oluliselt kõrgem võrreldes geenimutatsiooni mitte kandvate sugulastega (5, 6). Ilma kolesterooli langetava ravita on varane suremus väga kõrge – enne 60. eluaastat on meeste ja naiste suremus vastavalt 50% ja 15% (3). Geenimutatsiooni kandjatel on müokardi infarkti tekkeaeg 11-13 aastat varem võrreldes mutatsiooni mitte kandjatega (5). HePH diagnoosimise hetkel on südame-veresoonkonna esinemissagedus 33%-l ning koronaarhaiguse esinemissagedus 9-11%-l patsientidest (5). Eesti Geenivaramu andmeil on PH esinemissagedus Eestis hinnanguliselt sama, mis Taani populatsioonis (5) – 1: 217 ning EGV andmebaasist on senini leitud 30 indiviidi (avaldamata andmed, isiklik kommunikatsioon EGV töötajate H.Alavere ja M.Alver'iga).

Perekondliku hüperkolesteroleemia üheks kriteeriumiks on varane enneaegne südame isheemiatõbi (mehed vanuses < 55 aastat, naised vanuses < 60 aastat) kas patsiendil või esimese astme sugulasel. Müokardi infarkti registri andmetel oli 2015.a. ainuüksi enneaegse müokardi infarkti esinemissagedus naistel (<55.a.) 5,9% ja meestel (<60.a.) 18% rääkimata südameisheemiatõve esinemissagedusest (7).

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus**

##### **4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus**

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- 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).

PCSK9 inhibiitorid on olnud mujal maailmas kliinilises kasutuses alates 2016.a., mil Euroopa Raviameti inimravimite komitee ja USA Toidu- ja Raviamet andis müügiloa kahele PCSK9 inhibiitorile – evolokumabile ja alirokumabile. PCSK9 inhibiitorite kasutamist düslipideemia ravis soovivad nii mitmed Euroopa kui ka Ameerika ravijuhised (1, 8, 26).

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes ( <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i> )	4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	4.2.4 Uuringu pikkus	4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	4.2.7 Teised tulemusnäitajad	4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused
Perekondlik hüperkolesteroleemia (Odyssey FH I ja FH II uuring) (9), n=735, 3. faasi uuringud; keskmine vanus -	Alirokumab 75 mg 2 x kuus 12 nädalat, edasi 150 mg 2 x kuus patsientidel,	Alirokumab võrreldes platseebo patsientidel, kel vaatamata eelneva	78 nädalat (18 kuud	LDL-kolesterooli langus 24. ravinädalaks võrreldes	FH I uuring: -51,4% (P< 0,0001)  FH II uuring:	Patsientide hulk, kes 24. ravinädalaks saavutasid LDL-kolesterooli eesmärkväärtuse:	FH I uuring: 72,2% (P< 0,0001 võrreldes platseeboga)

52,4.a.; mehi - 55,1%; maksimaalses talutavas doosis statiinravi koos teiste lipiide langetavate ravimitega või ilma	kelle LDL-kolesterooli jäi > 1,8 mmol/l	maksimaalses talutavas doosis statiinraviga ei saavutatud LDL-kolesterooli eesmärkväärtust		platseebo-grupiga	-57,9 % (P< 0,0001)	<2,6 mmol/l (ilma eelneva KV haiguseta) või < 1,8 mmol/l (eelneva KV haiguse esinemise puhul)	FH II uuring: 81,4% (P< 0,0001 võrreldes platseeboga)
Perekondlik hüperkolesteroleemia (Odyssey HIGH FH uuring) (10), n=107; 3. faasi uuring; vanus 50,6.a., mehi – 54,2%; maksimaalses talutavas doosis statiinravi koos teiste lipiide langetavate ravimitega või ilma	Alirokumab 150 mg 2 x kuus 78 nädalat	Alirokumaab võrreldes platseebo patsientidel, kel vaatamata maksimaalses talutavas doosis statiinravi koos teiste lipiide langetavate ravimitega püsis LDL-kolesterooli väärtus $\geq$ 4,14 mmol/l)	78 nädalat (18 kuud)	LDL-kolesterooli langus 24. ravinädalaks võrreldes platseebo-grupiga	-39,1% (P< 0,0001 võrreldes platseeboga)	Patsientide hulk, kes 24. ravinädalaks saavutasid 50%-lise LDL kolesterooli languse või LDL-kolesterooli eesmärkväärtuse <1,8 mmol/l	41% (P= 0,0016 võrreldes platseeboga)
Perekondlik hüperkolesteroleemia (Rutherford uuring) (11), n=168; 2. faasi uuring; vanus 50,6.a., mehi – 52,7%; maksimaalses talutavas doosis	Evolokumab 350 mg 1 x kuus või 420 mg x 1 kuus	Evolokumab võrreldes platseebo patsientidel, kel vaatamata maksimaalses talutavas doosis statiinravi koos esetimiibiga või	12 nädalat	LDL-kolesterooli langus 12. ravinädalaks võrreldes platseebo-grupiga	Evolokumab 350 mg 1 x kuus: - 43 % (P< 0,001 võrr. platseeboga) Evolokumab 420 mg 1 x kuus: - 55 %	Absoluutne LDL-kolesterooli langus ravimgupis võrreldes platseeboga	Evolokumab 350 mg 1 x kuus: -1,6 mmol/l (P< 0,001) Evolokumab 420 mg x 1 kuus: -2,1

statiinravi koos esetimiibiga või ilma		ilma püsis LDL- kolesterooli väärtus $\geq$ 2,6 mmol/l)			(P< 0,001 võrreldes platseeboga)		mmol/l (P< 0,001)
Perekondlik hüperkolesteroleemia (Rutherford-2 uuring) (12), n=331; 3. faasi uuring; vanus 51,2 .a., mehi – 57,3%; maksimaalses talutavas doosis statiinravi koos esetimiibiga või ilma	Evolokumab 420 mg 1 x kuus või 140 mg 2 x kuus	Evolokumab võrreldes platseebo patsientidel, kel vaatamata maksimaalses talutavas doosis statiinravi koos esetimiibiga või ilma püsis LDL- kolesterooli väärtus $\geq$ 2,6 mmol/l)	12 nädalat	LDL- kolesterooli langus 12. ravinädalaks võrreldes platseebo- grupiga	Evolokumab 140 mg 2 x kuus: - 59,2% (P< 0,0001 võrreldes platseeboga)  Evolokumab 420 mg 1 x kuus: - 61,3% (P< 0,0001 võrreldes platseeboga)		
Perekondlik hüperkolesteroleemia, 8 randomiseeritud platseeborühmaga kontrollitud uuringu analüüs ( <i>ingl. k.</i> <i>pooled analysis</i> ) (13), n=1879, kaks 2. faasi ja kuus 3. faasi uuringut	Alirokumab 75 mg 2 x kuus või 150 mg 2 x kuus Evolorokumaab 350 mg 1 x kuus, 420 mg x 1 kuus või 140 mg 2 x kuus	Alirokumab ja evolorokumaab võrreldes platseebo patsientidel, kes eelnevalt ravitud maksimaalse talutava statiiniga koos või ilma muu lipiide	4 uuringut < 12 nädala ja 4 uuringut > 12 nädala	LDL- kolesterooli langus võrreldes platseebo- grupiga	-48.54%; 95% usaldusväärsus- intervall: -53.19% kuni -43.88% (P<0,00001 võrreldes platseeboga)	Kõrvaltoimete esinemissagedus ravimgrupis võrreldes platseebo grupiga  Oluliste kõrvaltoimete esinemissagedus ravimgrupis võrreldes	50.86 % vs. 48.63%; suhteline risk: 1.03; P = 0.64  7.14% vs. 6.74%; suhteline risk: 1.05; P = 0.80

		langetava raviga				platseebo grupiga	
--	--	------------------	--	--	--	-------------------	--

Hiljuti avaldati esimene PCSK9 toimet KV haigestumusele ja suremusele hindav FOURIER uuring evolokumabiga (28). Lisades evolokumabi optimaalsele statiinravile, vähenes 26 kuu jooksul LDL-kolesterooli sisaldus 59%. Evolokumab vähendas juba eelnevalt teada KV haigustega patsientidel võrreldes platseebo-grupiga südamelihase infarkti, insuldi, ägeda koronaarhaigusega seotud hospitaliseerimise, revaskulariseerimise ja KV suremuse kombineeritud riski 15% võrra, mis oli statistiliselt oluline.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Ei esinenud
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Süstekoha reaktsioonid (ainus kõrvaltoime, mida ravimrühmas veidi rohkem); ülemiste hingamisteede infektsioon; sügelus
Rasked kõrvaltoimed	Väga harv, ei erine platseebogrupist - ülitundlikkus; ülitundlikkusvaskuliit
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>Nt: Perifeerset 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.</i>	
Ravimit ohutus on Euroopa Ravijuhise kohaselt hinnatud tõendatuks (1).	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas  
*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

**5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu  
*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Varem ei ole alternatiivset ravimit olnud.  
 Ainsaks alternatiiviks LDL-kolesterooli väärtuse langetamiseks raske hüperkolesteroleemiaga ja koronaarhaigusega perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidele lisaks maksimaalsele statiinravile on senini olnud raviprotseduur lipiidaferes (22). Selle kasutamine on olnud vähene tänu protseduuri erinevatele aspektidele (invasiivsus, ajamahukas).

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>
LDL-aferees ehk lipiidaferes	Üks afereesiprotseduuri kodeerimiseks on kokkuleppeliselt senini kasutatud 2 teenuskoodi: 1)Terapeutiline plasmavahetus (7760) 439,76 EUR (2017) 2) Hemosorbtsioon (7747) 328,50 EURi (2017)  Seega lipiidaferesi protseduuri maksumus kokku: 768, 26 EUR (2017)	Lipiidaferesi tegemiseks on vajalik protseduuride tuba. Raviprotseduur koosneb 2 veeni punkteerimisest, patsiendi ühendamisest afereesi seadme külge ja järgnevast vere pumpamisest läbi LDL-kolesteroolifiltri, mis kestab sõltuvalt patsiendist, haiguse raskusastmest ja filtri parameetritest 2–4 tundi.

		Protseduuri hulka kuulub ka kehavälises ringes oleva vere tagasikandmine patsiendile (14). Eestis on seda raviprotseduuri teostatud ainult väga vähestele haigetele, alates 2003.a. on seda Eestis saanud ca 20 patsienti.		
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
Euroopa kardioloogide Seltsi ja Euroopa Ateroskleroosi Ühingu düslipideemia ravijuhis (15)	2016	PCSK9 inhibiitorid		IIaC
USA Afereesi Ühingu ravijuhis (16) <i>(Euroopa ravijuhist afereesi kohta ei ole)</i>	2016	Lipiidaferes		Heterotsüootne PH - IA
				Homotsüootne PH - IC
5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude 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.</i>				
PCSK9 inhibiitorite tulemusel saavutatakse lisaks senikasutatud raviviisile (maksimaalses talutavas doosis statiinravi ± esetimiib) LDL-kolesterooli vähemalt 50%-line lisaangus juba 12 nädalase raviga. Seniste uuringute andmed on viidanud võimalusele, et ateroskleroosi tüsistuste summaarne sagedus väheneb ligikaudu poole võrra (17-19). Lipiidaferes on ainus Eestis kasutusel olev alternatiiv perekondliku hüperkolesteroleemia raviks pealse maksimaalses doosis statiinravi (20)				

Alirokumabi või evolokumabi kasutamine vähendab või asendab LDL-afereesi vajadust. Suuremal enamusel patsientidest saab afereesi lõpetada (21-23).

Võrreldes alternatiivse LDL-aferees on taotletav teenus mitteinvasiivne, odavam ning ei vaja protseduuri teostamist statsionaaris. Teiste maade kogemus näitab, et PCSK9 inhibiitorite aastane maksumus on ligi viiendiku võrra väiksem lipidaafereesi maksumusest (24, 25)

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

Eriarsti poolt peab eelnevalt olema kindlaks tehtud patsiendi sobivus antud raviks – vastavus päriliku hüperkolesteroleemia kriteeriumitele vastavalt Dutch Lipid Clinic kriteeriumitele, vajadusel geenianalüüs ning LDL-kolesterooli väärtuse dokumenteerimine maksimaalse talutava statiinravi foonil kas koos või ilma ja esetimiibi lisamiseta. Patsiendid vajavad süstimiskoolitust õe poolt. Ravimit süstitakse 2 korda kuus primaarse või sekundaarse preventsiiooni eesmärgiga kardiovaskulaarsete tüsistuste ärahoidmiseks.

Käesoleval momendil on registreeritud 2 PCSK9 inhibiitorit:

1. Alirokumab, doosides 75 mg 2 x kuus või 150 mg 2 x kuus
2. Evolokumab, doosides 420 mg 1 x kuus või 140 mg 2 x kuus

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

### 7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

*Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)*

Regionaalhaiglad, keskhaiglad

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

Tegemist on ambulatoorse teenusega

<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Kardioloogia</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>Senini teostatud ravimuuringud PCSK9 inhibiitorite kasutamisel perekondliku hüperkolesteroleemia ravis on olnud kuni 18 kuud. Kolesterooli langetav ravi peaks olema elukestev analoogiliselt statiinraviga.</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>Vajalik on ambulatoorne eriarsti konsultatsioon, jälgimine ning õe nõustamistegevus süstimise vm. nõustamise osas. Ei ole vaja eriväljaõpet.</p>	
<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></p>	
<p>Tervishoiuasutuses peaks olema kardioloogiline ambulatoorne eriarstiabi, samuti meditsiiniõe nõustamise võimalus.</p>	

<p><b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b></p>	
<p>8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?</p>	<p>PCSK9 inhibiitoreid on senini Eestis kasutatud vaid nii lõppenud kui käimasolevates ravimuuringutes. 2017.a. lõpus lõppenud 5. aastasesse Odyssey CV Outcome uuringusse randomiseeriti Eestist 216 patsienti (patsientide koguarv uuringus oli &gt; 18 000). Odyssey CV</p>

	Outcomes uuringu tulemusi alirokumabi toimest kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele oodatakse 2018.a. kevadel.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	
8.4 Eestis teenust osutanud raviastutused	
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	
8.6 Ravi tulemused Eestis	

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1-2 teenust raviarvel. Aastane ravi 1-2 x kuus teeb 12-24 teenust aastas patsiendi kohta		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku <i>arvutustehe: 9.1*9.2.2 * 9.2.3</i>
1. aasta	100	2 - 24	200-2400
2. aasta	120	12 - 24	1400-2800
3. aasta	140	12 - 24	1680-3360
4. aasta	150	12 - 24	1800-3600
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>			

Kui päriliku hüperkolesteroleemia esinemissagedus Euroopa populatsioonis on 1:200 – 1:500, siis võiks Eesti teoreetiliselt olla 2600 – 6500. Perekondliku hüperkolesteroleemia patsientidest jääb reeglina enamus diagnosimata. Patsiendid leitakse kas juhuslikult, skriiningprogrammide, kaskaadskriiningu või genoomipõhiste uuringute alusel, mis seetõttu annab avastatud haiguse protsendiks erinevates maades 1 – 71% perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidest (3). Eesti Geenivaramu andmeil on geneetilise analüüsi alusel senini diagnoositud 30 isikut, kelle LDL-kolesterool on vahemikus 2,7 – 9,2 mmol/l ning geenikandluseks isikute kaskaadskriiningu abil leitakse uusi juhte perekondade hulgast (Eesti Geenivaramu andmed).

#### 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
PERH	Kardioloogia	30 patsienti aastas, 1-2 korda kuus
TÜK	Kardioloogia	30 patsienti aastas, 1-2 korda kuus
ITK	Kardioloogia	20 patsienti aastas, 1-2 korda kuus
LTKH	Kardioloogia	20 patsienti aastas, 1-2 korda kuus

### 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>	Eriarsti esmane või korduv vastuvõtt, koodid: 3002, 3004. Õe iseseisev vastuvõtt, kood 3035 Raviarvel 1-2 korda. Lipiidiprofiili analüüs 1-2 x aastas
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	

<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>PCSK9 inhibiitor on uus ravim küsitud näidustusel, ravim asendab lipiidaferesi protseduuri.</p>
<p>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?</p>	<p>Patsiendid, kes senini on lipiidaferesi saanud ning lisaks uued ravijuhud, hinnanguliselt 100 juhtu esimesel aastal</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>PCSK9 inhibiitori on näidustatud perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidele, kel maksimaalse statiinravi ja esetimiibi kombinatsiooniga ei ole saavutatud LDL-kolesterooli ravieesmärki. Eriarsti poolt peab eelnevalt olema kindlaks tehtud patsiendi sobivus antud raviks – vastavus perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosimise Euroopa Kardioloogide Seltsi ja Euroopa Ateroskleroosi Ühingu 2016. aasta juhistes toodud kriteeriumitele ja LDL-kolesterooli väärtuse dokumenteerimine maksimaalse statiinravi ja esetimiibi kombinatsiooni foonil.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele),</p>	

soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel taotletava teenuse korral võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel taotletava teenuse korral on erinevust vahel saab väita erinevust?</i>	Teenuse osutamine ei põhjusta töövõimetuslehel taotletava teenuse korral töövõimetuslehel taotletava teenuse korral. Võrreldes 2-4 tundi kestva lipiidaferesiga võtab ravimi süstimine naha all aega < 10 sekundi ja toimub patsiendi enda poolt. Töövõimetuslehel taotletava teenuse korral on erinevust vahel saab väita erinevust.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	

<b>11. Kulud ja kulutõhusus</b>			
11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus <i>Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenus lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i>			
<p><b>Alirokumabi</b> iga kahe nädala tagant manustatava annuse hind peab kuluminimiseerimise tagamiseks jääma alla [REDACTED]. Sanofi on avatud läbirääkimisteks Haigekassaga erikokkuleppete osas, mis võimaldaks maandada ebatäpse eelarve planeerimise seotud riske Haigekassa eelarvele.</p> <p><b>Eelarve mõju analüüs</b></p> <p>Maksimaalne Haigekassa kulu ühe patsiendi ravile alirokumabiga [REDACTED] aastas. Maksimaalne diagnoositud patsientide arv kolme aastases perioodis - 100 pt. Esimesel aastal peale ravi alustamist arvestame keskmiselt 180 ravipäeva patsiendi kohta</p>			
aasta	1	2	3

patsiendid	30	60	100
Ravipäeva			
Kulu kokku			

Kui arvestada, et alternatiivina vähemalt 3-5 patsienti oleks saanud LDL-C afereesi (kulu aastas 19 975€/pt) oleks mõju eelarvele:

	1	2	3
Patsiente LDL-C afereesiga	3	4	5
Kulu afereesile	59 925€	79 900€	99 875€
Mõju eelarvele			

**Evolokumabi** osas on tootjafirma Amgen ravimi kulutõhususe mudelarvutuse ja asjakohase majandusliku analüüsi juba Eesti Haigekassale esitanud (taotlus ravimi kandmiseks Haigekassa ravimite loetellu, viide: A. Aug e-kiri 08.12.2017).

#### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

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

ICER/QALY *alirokumab vs platseebo* (tootja pakkumist arvestatud Alirokumabi hinnaga Haigekassale) = 34 958 €

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

	Placebo
Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) (per LY)	35 230
Incremental Cost-Utility Ratio (ICUR) (per QALY)	34 958
Non-fatal CV events avoided per 1000 patient-years	131,66
Fatal CV events avoided per 1000 patient-years	16,74
Total CV events avoided per 1000 patient-years	148,40
Number Needed to Treat (NNT) Over Model Time Horizon	1

Alirokumabi kasutamisel täiendavate riskifaktoritega perekondliku hüperkolesteroleemiaga populatsioonis (LDL-C piirnäitajaga >4,13 mmol/l) tekib eluajal ühe inimese kohta 1,51 mittefataalset kardiovaskulaarset tüsistust vähem. Alirokumabi kasutaja elab 1,99 aastat kauem ning 2 kvaliteetset eluaastat rohkem. Alirokumabi kohordis kulub patsiendi kohta [redacted] rohkem.

	Alirocumab Cohort	Placebo Cohort	Incremental vs Placebo
Lifetime Cost (x)	83 054	12 975	70 080
Life Years (LY)	11,48	9,49	1,99
Quality Adjusted Life Years (QALY)	9,50	7,50	2,00
Lifetime Non-Fatal CV Events	1,44	2,95	-1,51
Lifetime Fatal CV Events	0,59	0,78	-0,19

ICER/QALY Navarese meta-analüüsi (17) andmetega oleks 22 154 €, mis on oluliselt väiksem baas-stsenaariumi ICER'iga võrreldes.

ICER oluliselt suureneb lühema ravi ja simulatsiooni perioodi korral ning väheneb väiksema diskontomääraga, kuna LDL- C langetamisest saadud kasu (mõju KV riskile) saadakse vaid tulevikus, mitme aasta pärast.

### 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</i>

		<i>hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Sanofi-Aventis Estonia OÜ	2017	<p>Alirokumabi kasutamisel (lisaks standardravile) kulub täiendavate riskifaktoritega perekondliku hüperkolesteroleemia patsientidel, kelle LDL- kolesterool <math>\geq 4,13</math>mmol/l, eluea perspektiivis keskmiselt [redacted] isiku kohta rohkem võrreldes ainult standartraviga, mis annab võidu nii elueas kui elukvaliteedis. Keskmise võit eluea perspektiivis on 2,03 eluaastat (LYG) ning 2,04 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) inimese kohta. Tundlikkuse analüüsid mõjutavad ICERi väärtust kõige enam LDL-C vähendamisega kaasnev mõju KV riskile. Antud analüüsis on lähtutud CTT metaanalüüsi andmetest (27). Navarese meta-analüüsi andmete alusel oleks ICER/QALY oluliselt väiksem. Täpsemaid andmeid alirokumabi mõjust KV riskile on ODYSSEY CV Outcome uuringust oodata 2018.a. kevadel.</p> <p>Kuluefektiivsuse analüüsi tulemused toetavad eluaegset alirokumabi kasutamist, kuna ICER oluliselt suurenes lühema ravi ja simulatsiooni perioodi korral. Oluliselt mõjutab ICER-it LDL-C algväärtus, mille korral alustatakse alirokumabi kasutamist. Mida kõrgem on patsiendi algne LDL-C, seda kuluefektiivsem osutub alirokumabiga ravi. Väiksem diskontomäär oluliselt vähendaks ICER`it. 80% erijuhtudes jääb ICER/QALY alla 45 K€ inimese kohta aastas, mis on alla 3 GDP/per capita. Eluea perspektiivis kõikide tundlikkuse analüüsi parameetritega (v.a lühema ravi ja simulatsiooni perioodiga) jääb ICER/QALY vahemikku 21 kuni 50 K€.</p>
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 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Ravimi hinna tõttu omaosalus saab olla minimaalne.

## 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>	Väärkasutamise risk on minimaalne.
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>	Liigkasutamise risk on minimaalne.
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>	Ravi määramisel on oluline patsiendi ravisoostumus. Igasuguse düslipideemia ravi alustala on mittemedikamentoosne ravi – elustiili ja toitumise-alane nõustamine ning medikamentoosne ravisoostumus.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Teenusel on konkreetsed kasutamise näidustuse kriteeriumid eelnevalt kirjeldatud, mis ongi sisuliselt teenuse rakendustingimused
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	

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

### **13. Kasutatud kirjandus**

*Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:*

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

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

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

1. Landmesser U et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for PCSK9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. European Heart Journal, 2017
2. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). European Heart Journal, 2016; 37, 2315–2381
3. Nordestgaard B et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 2013; 34: 3478-3490
4. Akioyamen L et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 2017, Sep 1;7(9); e01646
5. Benn M et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2012; 97: 3956-3964
6. Pérez de Isla L et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2016 Sep;36(9):2004-2010
7. Tervise Arengu Instituut: <http://www.tai.ee/et/terviseandmed/tervisestatistika-ja-uuringute-andmebaas/uuendused/4138-ageda-muokariinfarkti-statistika-2015>
8. Irs A. PCSK9 monoklonaalsed antikehad düslipideemia raviks: evolokumab ja alirokumab. Eesti Arst 2015;94(9):567-570

9. Kastelein J. et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with HeFH. *European Heart Journal*, 2015;36,2996-3003
10. Ginsberg H. et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with HeFH and LDL-C of 160mg/dl or Higher. *Cardiovascular Drugs Therapy*, 2016; 30:473-483
11. Raal F. Et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012 Nov 13;126(20):2408-2417
12. Raal F. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24; 385(9965):331-340
13. Li B. et al. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody in adults with familial hypercholesterolemia. *Oncotarget*. 2017 May 2;8(18):30455-30463
14. Viigimaa M, R Väikmann R. LDL-aferees väljendunud hüperkolesteroleemia ravis. *Eesti Arst* 2006;85(8):523-528
15. 2016 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia. *European Heart Journal* (2016);37(39): 2999-3058 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>
16. Schwatz J. Et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue(Review). *Journal of Clinical Apheresis* 2016, Volume 31 (3), 149-162
17. Navarese E et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med*, 2016: 163, 40-51.
18. Lipinski M. The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *European Heart Journal* (2016) 37, 536–545.
19. Sabatine M. et al. Evolocumab and Clinical outcomes in patients with CV disease. *NEJM*. 2017 May; Vol. 376, No.18:1713-1722
20. Cuchel M et a. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014 Aug 21;35(32):2146-57

21. Moriarty P et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European Heart Journal*, 2016 Dec 21;37(48):3588-3595
22. Stefanutti C et al. Toward an international consensus—Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *Journal of Clinical Lipidology* 2017, Volume 11 (4), 858–871
23. Raal FJ et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Apr;5(4):280-290 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=raal+taussig>
24. Hohenstein B. How effectively will PCSK9 inhibitors allow retrieval of freedom from apheresis in cardiovascular high risk patients? - Estimates from a large single center. *Atheroscler Suppl.* 2017 Nov;30:28-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29096851>
25. Kawashiri M. et al. Impact of evolocumab treatment on low-density lipoprotein cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemic patients withdrawing from regular apheresis *Atherosclerosis.* 2017 Oct;265:225-230.
26. NICE. Resource impact report: Alirocumab(TA393)and evolocumab (TA394) for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/resource-impact-report-pdf-2543362381>
27. CTT collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):581-90
28. Sabatine et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (may 4):1713-1722

Taotluse esitamise kuupäev	15.12.2017.a.
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Peep Laanmets (allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	

<p><i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	
---	--