

## Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	LDL - aferees
Taotluse number	1094

### 1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks

Taotluses toodud teenuse osutamise näidustused on hästi põhjendatud ja asjakohased ka Eesti oludes. Need on kooskõlas ASFA (American Society for Apheresis) ravijuhisega, aga ka mitmete maade (sealhulgas Saksamaa, Austria, Itaalia, Hispaania, Jaapan, USA) ravijuhistega, millest osadele on taotluses ka viidatud.

### 2. Tõenduspõhisus

#### 2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses toodud uuringud on kategoriseeritud õigesti, kommentaarid alltoodud tabelis.

<i>Uuringu number taotluses</i>	<i>Taotleja hinnang</i>	<i>Hindaja kommentaar</i>
1	D – Prospektiivne uuring	Väike patsientide arv, kuid ranged valikukriteeriumid, randomiseerimata.
2	D – Prospektiivne kontrollitud uuring	Randomiseerimine ei olnud eetilistel kaalutlustel vastuvõetav kuna uuringus osalevatel patsientidel esines raskekujuline koronaaraterioskleroos ja lipiidide taset ei olnud võimalik medikamentoosse raviga kontrolli all hoida.
3	B	Randomiseeritud uuring.
4	D – prospektiivne, observatoorne, mitut keskust hõlmav uuring	LDL-afereesi rahastamise põhjendatuse hindamiseks läbi viidud uuring Saksamaal. Randomiseerimine oli eetilistel kaalutlustel lubamatu. Uuriti koronaaratakkide esinemise sagedust retrospektiivselt enne ja prospektiivselt pärast kroonilist LDL-afereesi kindla ajavahemiku (2 ja 2+2 aastat) jooksul.
5	D – Prospektiivne, mitut keskust hõlmav uuring	Sama skeem mis uuringus 4 (2 ja 2 aastat). Koronaaratakkide arv pärast afereesi algust langes võrreldes perioodiga enne afereesi 54% kuni 83,5% sõltuvalt LDL-C ja Lp(a) tasemest. Tulemus osutab, et selliseid patsiente ei pruugi olla eiline jätta afereesravita (moodustada randomiseeritud gruppe).
6	D – pikaajaline, mitut keskust hõlmav kohortuuring	Koronaaratakkide sagedus pärast LDL-afereesi alustamist langes 86%.
7	D – observatoorne uuring	Kuigi patsiente ei randomiseeritud, olid grupid sarnased soolise ja ealise jaotuse poolest, samuti kahjustatud veresoonte arvu poolest. Suitsetajate

		osakaal gruppides erines, kuid tulemusi vaadeldakse selle parameetri osas eraldi.
8	D – retrospektiivne uuring	Seni kõige pikemat perioodi hõlmav uuring (20 aastat).
9	D – retrospektiivne, mitut keskust hõlmav uuring	Erinevalt mõnedest teistest uuringutest ei võrrelda koronaaratakkide sagedust vaid atakkide-vaba perioodi – kuna atakid ei pruugi olla üksteisest sõltumatud. Tulemused on sarnased varasemate uuringutega.

LDL-afereesile võrdväärset alternatiivi pole. Taotluses esitatud uuringutes on alternatiivse teenusena kajastatud kolesterooli alandavat medikamentoosset ravi. Sarnane ravi on asjakohane ja kasutusel ka Eestis, kuid nagu uuringud tõendavad, ebapiisav raskemate perekondliku hüperkolesteroleemia vormide puhul. See asjaolu seletab ka randomiseeritud uuringute väikest arvu. Patsientide võrdlemisi väike arv uuringutes on seletatav perekondliku hüperkolesteroleemia raskete vormide väikese esinemissagedusega.

Lisaks taotluses kajastatule on pärast taotluse esitamist avaldatud alljärgnevad uuringud:

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostumus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati, tulemusnäitaja</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati ning tulemusnäitaja</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi, tulemusnäitaja</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	Groß, E., Hohenstein, B. et al.[1]	D – prospektiivne	59	Lipiid-aferees iga nädal või üle nädala	Kardiovaskulaarsete sündmuste sagedus	Lp(a) taseme muutus	Võrreldi perioodiga enne lipiid-afereesi	Keskmiselt 5 aastat (0,5-22 aastat)
2	Schettler, V.J.J., Neumann, C. L. et al.[2]	D - register	688 (49 keskust)	Lipiid-aferees kord nädalas	Kardiovaskulaarsete sündmuste sagedus	Lp(a) taseme muutus	Võrreldi perioodiga enne lipiid-afereesi	4 aastat
3	Heigl, F., Hettich, R. et al. [3]	D – retrospektiivne	118	Lipiid-aferees keskmiselt kord nädalas	Kardiovaskulaarsete sündmuste sagedus	Lp(a) taseme muutus	Võrreldi perioodiga enne lipiid-afereesi	6,8 aastat

## 2.2. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Taotluses on esitatud kõik kliiniliselt olulised taotletava teenusega seotud muutused tervise seisundis. Tulemusnäitajad ja nende usaldusintervallid on toodud taotluse tabelis 4.1. p-väärtusi pole eraldi välja toodud, kuid kõigi esitatud uuringute tulemuste p-väärtused jäävad alla 0,05.

## 2.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Taotluses on esitatud kõrvaltoimete loetelu koos nende esinemissagedusega erinevate uuringute andmetel. Tegemist on protseduuriga, mida talutakse hästi. Mitmes taotluses esitatud uuringus on välja toodud, et tõsised kõrvaltoimeid seoses LDL-afereesiga ei täheldatud.

2.4. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Taotluses ei nähta ette lisatingimusi teenuse väär-, ala või liigkasutamise vältimiseks, kuna teenust saab osutada vaid spetsiifilise sisseadega haiglates (regionaalhaiglates). See vastab tegelikkusele ja on asjakohane.

**3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;**

LDL-afereesile ei ole alternatiive.

**4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;**

Taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletavatel näidustustel. Lisaks taotluses mainitule toetavad teenuse kasutamist ka näiteks Austria (4), Itaalia ja Hispaania ravijuhised.

Teenuse kasutamiseks Eestis ei ole vajalik luua kohalikku ravijuhist, saab kasutada rahvusvahelisi ravijuhiseid spetsiaalse kohaldamiseta.

**5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;**

Esitatud andmed teenuse kasutamise kohta maailmapraktikas ja Eestis on õiged. Taotluses mainitud patsiendi ravi Põhja-Eesti Regionaalhaiglas on jätkunud.

**6. Teenuse tegevuse kirjeldus;**

Teenuse kirjeldus on esitatud asjakohaselt. Järeldravi ja rehabilitatsiooni ei ole käsitletud, sest ei ole seotud otseselt taotletava protseduuri/ teenusega ning teenuse vajadus säilib patsiendi surmani.

**7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;**

Taotluses esitatud patsientide arvu ja ravimahtude prognoos on Eesti olusid arvestades adekvaatne.

**8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;**

Patsiendi isikupära mõju ravi tulemustele on eeldatavasti väike, nagu taotluses selgitatud.

**9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;**

9.1. teenuse osutaja;

Teenuse võimaliku osutajana on taotluses esitatud regionaalhaigla. See on asjakohane arvestades teenuse väikest mahtu ja tehnilisi nõudeid.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Infrastruktuuri kirjeldus taotluses on adekvaatne.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Personali väljaõpe on taotluses asjakohaselt väljatoodud. Teenus on kombinatsioon kahest protseduurist: plasmavahetus ja plasmast lipiidide eraldamine. Esimene on regionaalhaiglates tavaline protseduur, teine sarnaneb immunoadsorptsiooniga, mida samuti juba praktiseeritakse.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Teenuse kvaliteetseks osutamiseks vajalikku minimaalset mahtu (kord nädalas) on hinnatud õigesti. Teenuse osutamine nõuab vilumust, mis väiksema mahu puhul ei teki.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Tervishoiuteenuse osutaja töökorraldust ei ole taotluses detailselt kirjeldatud. Regionaalhaiglate töökorraldus on teenuse osutamiseks sobiv.

## 10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Nagu taotluses märgitud, täiendab uus teenus olemasolevat loetelu ambulatoorse eriarstiabi kategoorias.

## 11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Ressursside loetelu ja nende kasutusajad/kogused on esitatud korrektselt.

## 12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	<i>LDL-aferees</i>	<i>Lipoproteiin-aferees. Endine nimetus LDL-aferees on antud taotluse esitamise järgselt rahvusvaheliselt asendatud nimetusega lipoproteiin-aferees, sest lisaks LDL kolesteroolile eemaldatakse raviga ka teisi lipoproteiine, eriti Lp(a). Nime muutus ei vaja taotluse muutmist, sest taotluses toodud teenuse näidustustes, sisus, kasutuses ja põhjendustes ei teki muudatusi seoses teenuse nime muutmisega.</i>
Ettepaneku esitaja	<i>Eesti Kardioloogide Selts</i>	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga Mõju/tulemus tervisele	<i>Tõendusmaterjaliks on mitmed prospektiivsed/retrospektiivsed uuringud (D), milles on selgunud märkimisväärne (kuni 90%) koronaaratakkide sageduse vähenemine. Randomiseeritud uuringute tegemine on olnud eetilistel kaalutlustel lubamatu. Teenusele puudub alternatiiv.</i>	<i>LDL-aferees hõlmab plasmavahetust ja plasmast lipiidide eemaldamist</i>
Senine praktika Eestis	<i>Teenust on kasutatud ühel patsiendil Põhja-Eesti Regionaalhaiglas alates 2014 aastast; teenus on märgitud terapeutilise plasmavahetuse ja hemosorbtsiooni koodiga</i>	
Vajadus	<i>Kõikide näidustuste peale kokku järgneval neljal aastal: patsiente maksimaalselt 18, 22, 25, 25, protseduure maksimaalselt 468, 572, 650, 650</i>	
Muud asjaolud	<i>Puuduvad</i>	
Kohaldamise tingimuste lisamine	<i>Ei ole vajalik.</i>	

## 13. Kasutatud kirjandus

Lisaks taotluses kasutatud kirjandusele

1. Gross, E., B. Hohenstein, and U. Julius, *Effects of Lipoprotein apheresis on the Lipoprotein(a) levels in the long run. Atheroscler Suppl*, 2015. 18: p. 226-32.
2. Schettler, V.J., et al., *First data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR). Atheroscler Suppl*, 2015. 18: p. 41-4.
3. Heigl, F., et al., *Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. Atheroscler Suppl*, 2015. 18: p. 154-62.
4. Derfler, K., S. Steiner, and H. Sinzinger, *Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. Wien Klin Wochenschr*, 2015. 127(15-16): p. 655-63.

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	
<b>Taotluse number</b>	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
  - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
  - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
  - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
  - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.
7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>		
<b>Ettepaneku esitaja</b>		
<b>Teenuse alternatiivid</b>		
<b>Kulutõhusus</b>		
<b>Omaosalus</b>		
<b>Vajadus</b>		
<b>Teenuse piirhind</b>		
<b>Kohaldamise tingimused</b>		
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>		
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>		

8. Kasutatud kirjandus

**Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta**

taotlus nr	<i>Taotlus nimetus</i>	teenuse vastavus tervishoiu arengukavadele	kindlustatud isikute omaosaluse kohaldamise lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikindlustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimustest	teenuse vastavus Eestis aktsepteeritud eetikaprintsiipidele	teenuse osutamiseks vajaliku infrastruktuuri olemasolu jätkusutlikkuse ja kvaliteedi tagamiseks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatulolulus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoiu poliitiline prioriteetsus	Märkuseid
		<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saarakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprintsiipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei oleolemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiutöötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiutöötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/vähemoluline eriala arengu seisukohalt</i>	<i>prioriteetne/vajalik/või vajalikkuskaheldav</i>	