

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel: 7319563 Faks: 7319503
1.4 Taotleja e-posti aadress	mari.punab@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Ain Kaare
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	7319562
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	ain.kaare@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga
2.3. Taotluse eesmärk <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>	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)	

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

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäärade muutmise<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Refraktaarse, siirdamisjärgselt retsidiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga B- rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravivõimalused on piiratud ning nende piiratud võimaluste efektiivsus on madal. Taotletakse tisageenlekleutseeli lisamist tervishoiuteenuste loetellu, tisageenlekleutseeli puhul on tegemist autoloogsete T-rakkudega, mida on ex vivo geneetiliselt modifitseeritud, kasutades anti-CD19 kimäärset antigeenireseptorit (chimeric antigen receptor, CAR) kodeerivat lentiviirusvektorit.

**Eesti Hematoloogide Selts esitab käesoleva taotluse vaid ravimi Eesti tervishoiuasutustes kasutamise rahastamiseks ning nõustub teenuse lisamisega tervishoiuteenuste loetellu vaid juhul kui ravimi müügiloo hoidja alustab ravimi turustamist Eestis.**

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

#### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

**NB!** Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste

Refraktaarse, siirdamisjärgselt retsidiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel vanuses kuni 25 aastat (kaasa arvatud)

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

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

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

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

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

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

<p><i>lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i></p>	
<p>3.2 Tervishoiuteenus meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C91.0</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Äge lümfoblastleukeemia on kõige sagedamini esinev pahaloomuline haigus lastel. Noorte täiskasvanute (kuni 25 eluaastat kaasa arvatud) ägedat lümfoblastleukeemiat käsitletakse sarnaselt laste ägeda lümfoblastleukeemiaga ning nende raviks kasutatakse sarnaseid ravi põhimõtteid ning raviprotokolle. Äge lümfoblastleukeemia on heterogeenne haigus, mille sagedaseim alavorm on B-rakuline vorm (85%) CD19 markeri avaldumisega kasvajakududel. TAI vähiregistri andmetel haigestus Eestis aastatel 2008- 2017 ägedasse lümfoblastleukeemiasse keskmiselt 8,5 last ja üks noor täiskasvanu aastas. Ägeda lümfoblastleukeemia pikaajaline elulemus on kaasaegsete raviprotokollidega &gt;90%. Ägeda lümfoblastleukeemia retsidiiv tekib 10-15% juhtudest ning haiguse prognoos peale retsidiivi teket on oluliselt halvem – ravijärgse retsidiivi korral on elulemus 50%, ravi ajal tekkinud retsidiivi korral 20-30%. Uuringutes on näidatud, et retsidiiveerunud haiguse korral on kasvajakudedes tekkinud mutatsioonid, mille tõttu on rakud konventsionaalsele keemiaravile vähem tundlikud. Refraktaarse ja retsidiiveerunud ägeda lümfoblastleukeemia raviks kasutatakse sõltuvalt sellest, mitmenda retsidiiviga on tegemist, sellest, millised ravivõimalused on eelnevalt kasutatud ja kas eelnevalt on teostatud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Konventsionaalset keemiaravi. Konventsionaalne keemiaravi sellistes situatsioonides on pigem palliatiivse iseloomuga ning ei võimalda haigusest tervistumist</li> <li>2. Blinatumomabi. Blinatumomab on bispetsiifiline T-rakke siduv, antikeha struktuuriga aine, mis seondub spetsiifiliselt B-liini päritoluga rakkude pinnal oleva CD19-ga ja T-rakkude pinnal oleva CD3-ga. See aktiveerib endogeensed T-rakud, ühendades T-raku retseptori (TCR) kompleksis oleva CD3 healoomulistel ja pahaloomulistel B-rakkudel oleva CD19-ga.</li> <li>3. Inotuzumabi. Inotuzumabosogamitsiin on antikeha-ravimi konjugaat, mis koosneb rekombinantsest humaniseeritud IgG4 kappaga CD22 antigeeni vastu suunatud monoklonaalsest antikehast ja sellega kovalentselt seotud N-atsetüülglükamalkalihheamütsiin dimetüülhüdrasiidist.</li> <li>4. Allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.</li> <li>5. CAR-T ravi. CAR-T rakkude puhul on tegemist autoloogsete T-rakkudega, mida on ex vivo geneetiliselt modifitseeritud, kasutades sihtmärkantigeeni vastast kimäärset antigeenireseptorit (chimeric antigen receptor, CAR) kodeerivat vektorit.</li> </ol>	

	0-19	20-24
2008	14	2
2009	5	1
2010	13	0
2011	10	1
2012	6	1
2013	7	2
2014	3	3
2015	5	0
2016	9	0
2017	8	0
Keskmine	8,5	1

Tabel 1. Ägeda lümfoblastleukeemia esmajuhtude arv aastatel 2008- 2017

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

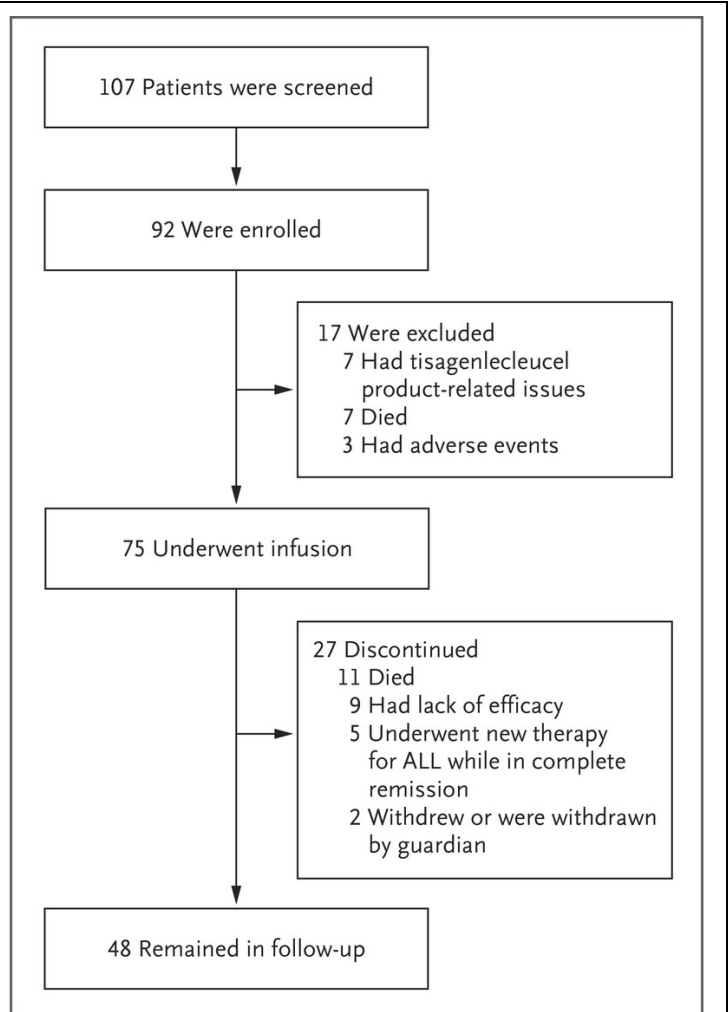
Käesolevas taotluses refereeritakse tisageenlekleutseeli ägeda lümfoblastleukeemia näidustuse registreerimise aluseks olevaid ELIANA (ClinicalTrials.gov registreerimisnumber NCT02435849) ja ESIGN (ClinicalTrials.gov registreerimisnumber NCT02228096) uuringuid. Peamiseks uuringuks on II faasi võrdlusgrupita 25 keskuseline uuring (ELIANA)<sup>1</sup> ja toetavaks uuringuks I-IIA faasi võrdlusgrupita 13 keskuseline uuring (ESIGN)<sup>2</sup>.

ELIANA<sup>1</sup>

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

#### 4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.



197 skriinitud patsiendist lülitati uuringusse 92 patsienti, neist said CAR-T ravi 75 patsienti.

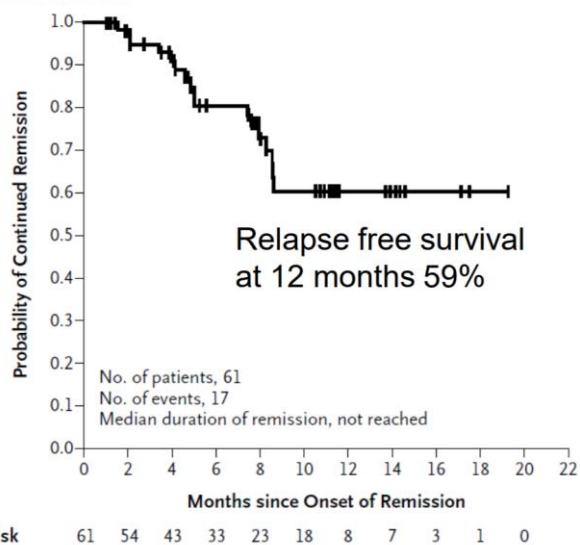
Table S1. Patient Demographics and Baseline Clinical Characteristics.

	Patients (N = 75)
Age, median (range), years	11 (3-23)
Male, n (%)	43 (57)
Prior stem cell transplant, n (%)	46 (61)
Previous line of therapies, median (range), n	3 (1-8)
Disease status, n (%)	
Primary refractory	6 (8)
Chemo-refractory or relapsed	69 (92)
Morphologic blast count in bone marrow, median (range), %	74 (5-99)
CNS status classification, n (%)*	
CNS-1	63 (84)
CNS-2	10 (13)
CNS-3	1 (1)
Unknown	1 (1)
High-risk genomic lesions, n (%)†	28 (37)
Down syndrome, n (%)	6 (8)

Patsientide mediaanvanus oli 11 (3-23) aastat, 46% oli haigus retsidiveerunud peale eelneval allogeenset

	vereloome tüvirakkude siirdamist.																																								
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Vt p.6.1																																								
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Ei ole kohaldatav																																								
4.2.4 Uuringu pikkus	Jälgimisaja mediaan 13,1 kuud																																								
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	3 kuu jooksul saavutatud remissioonide osakaal																																								
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Response Rates</th> <th>Patients (N = 75)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Primary endpoint</b></td> </tr> <tr> <td>ORR (CR + CRi) within 3 months, n (%)*</td> <td>61 (81)</td> </tr> <tr> <td>95% CI, %</td> <td>71 to 89</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>BOR, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>45 (60)</td> </tr> <tr> <td>CRi</td> <td>16 (21)</td> </tr> <tr> <td>No response</td> <td>6 (8)</td> </tr> <tr> <td>Unknown<sup>†</sup></td> <td>8 (11)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Secondary endpoints</b></td> </tr> <tr> <td>Achieved BOR of CR or CRi within 3 months with MRD-negative BM, n (%)<sup>‡</sup></td> <td>61 (81)</td> </tr> <tr> <td>95% CI, %</td> <td>71 to 89</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Day 28 response, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>23 (31)</td> </tr> <tr> <td>CRi</td> <td>37 (49)</td> </tr> <tr> <td>No response</td> <td>6 (8)</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>9 (12)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Sensitivity analysis (intent to treat)</b></td> </tr> <tr> <td>ORR (CR + CRi) of enrolled set, n (%)</td> <td>61 (66)</td> </tr> <tr> <td>95% CI, %</td> <td>56-76</td> </tr> </tbody> </table>	Response Rates	Patients (N = 75)	<b>Primary endpoint</b>		ORR (CR + CRi) within 3 months, n (%)*	61 (81)	95% CI, %	71 to 89	<b>BOR, n (%)</b>		CR	45 (60)	CRi	16 (21)	No response	6 (8)	Unknown <sup>†</sup>	8 (11)	<b>Secondary endpoints</b>		Achieved BOR of CR or CRi within 3 months with MRD-negative BM, n (%) <sup>‡</sup>	61 (81)	95% CI, %	71 to 89	<b>Day 28 response, n (%)</b>		CR	23 (31)	CRi	37 (49)	No response	6 (8)	Unknown	9 (12)	<b>Sensitivity analysis (intent to treat)</b>		ORR (CR + CRi) of enrolled set, n (%)	61 (66)	95% CI, %	56-76
Response Rates	Patients (N = 75)																																								
<b>Primary endpoint</b>																																									
ORR (CR + CRi) within 3 months, n (%)*	61 (81)																																								
95% CI, %	71 to 89																																								
<b>BOR, n (%)</b>																																									
CR	45 (60)																																								
CRi	16 (21)																																								
No response	6 (8)																																								
Unknown <sup>†</sup>	8 (11)																																								
<b>Secondary endpoints</b>																																									
Achieved BOR of CR or CRi within 3 months with MRD-negative BM, n (%) <sup>‡</sup>	61 (81)																																								
95% CI, %	71 to 89																																								
<b>Day 28 response, n (%)</b>																																									
CR	23 (31)																																								
CRi	37 (49)																																								
No response	6 (8)																																								
Unknown	9 (12)																																								
<b>Sensitivity analysis (intent to treat)</b>																																									
ORR (CR + CRi) of enrolled set, n (%)	61 (66)																																								
95% CI, %	56-76																																								

Duration of Remission



3 kuu jooksul saavutati remissioon 61% patsientidest, 12 kuu retsidiivivaba elulemus oli 59%.

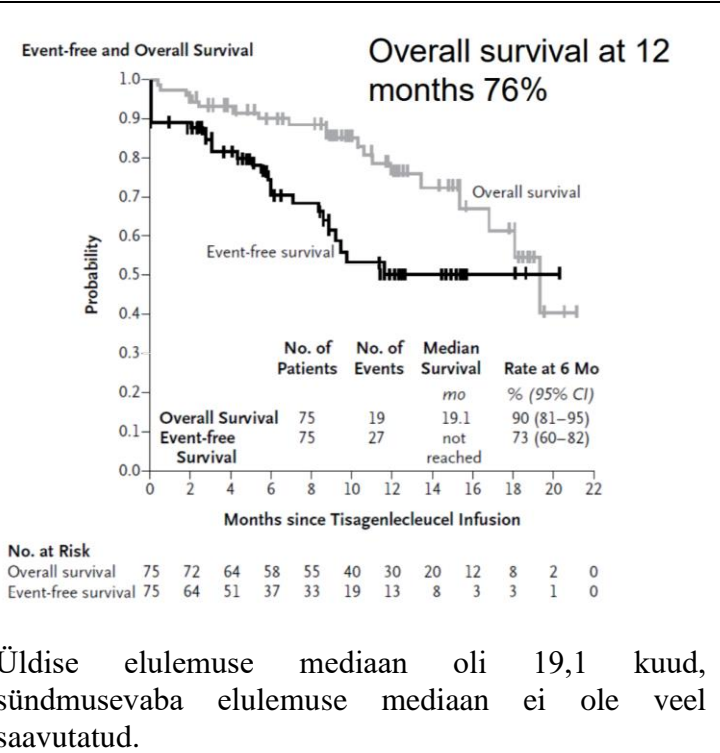
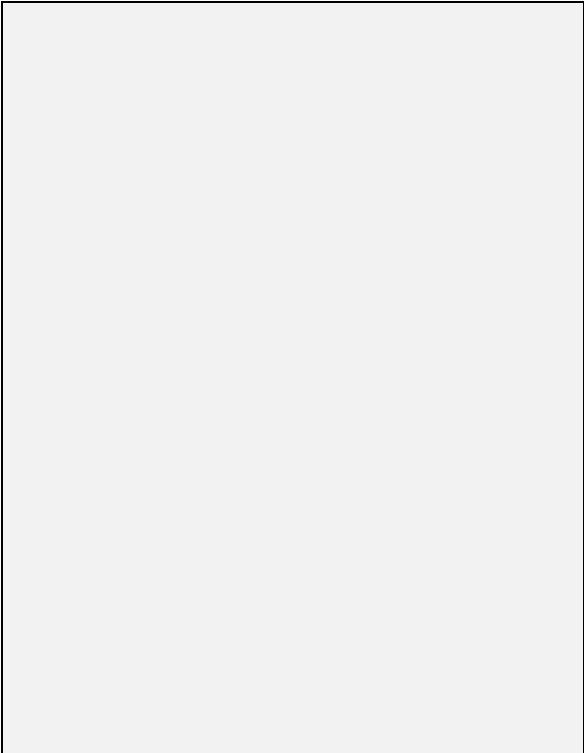
4.2.7 Teised tulemusnäitajad  
*Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati*

3 kuu jooksul saavutatud MRD negatiivsete remissioonide osakaal Ravi resultaati 28. rapipäeval

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Response Rates	Patients (N = 75)
<b>Primary endpoint</b>	
ORR (CR + CRi) within 3 months, n (%)*	61 (81)
95% CI, %	71 to 89
<b>BOR, n (%)</b>	
CR	45 (60)
CRi	16 (21)
No response	6 (8)
Unknown <sup>†</sup>	8 (11)
<b>Secondary endpoints</b>	
Achieved BOR of CR or CRi within 3 months with MRD-negative BM, n (%) <sup>‡</sup>	61 (81)
95% CI, %	71 to 89
<b>Day 28 response, n (%)</b>	
CR	23 (31)
CRi	37 (49)
No response	6 (8)
Unknown	9 (12)
<b>Sensitivity analysis (intent to treat)</b>	
ORR (CR + CRi) of enrolled set, n (%)	61 (66)
95% CI, %	56-76

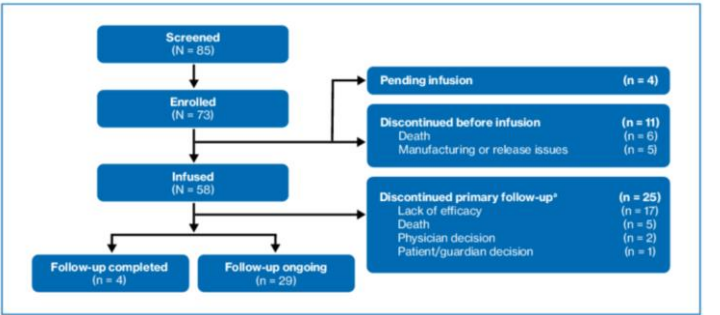
Ka negatiivse mõõdetava residuaalhaigusega (MRD neg) patsientide osakaal oli 61%.



ESIGN<sup>2</sup>

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

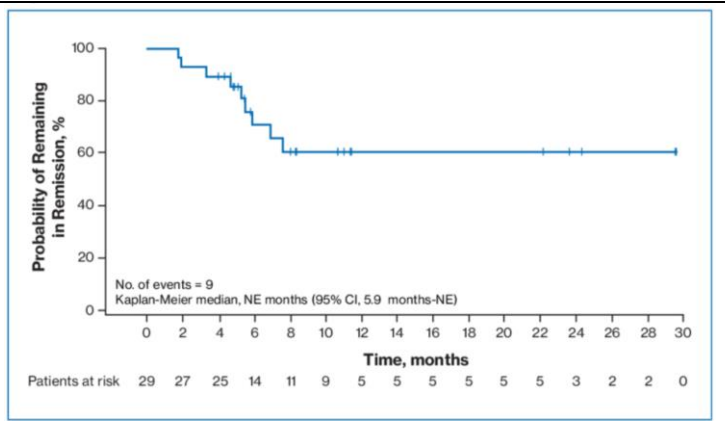
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  
*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*



85 skriinitud patsiendist lülitati uuringusse 73 patsienti, neist said CAR-T ravi 58 patsienti.



	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Characteristics</th> <th>Patients (N = 58)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (range), years</td> <td></td> <td>12.0 (3-25)</td> </tr> <tr> <td>Age category, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt; 10 years</td> <td></td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>10 to &lt; 18 years</td> <td></td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>≥ 18 years</td> <td></td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Male, %</td> <td></td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Prior SCT, %</td> <td></td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Previous lines of therapy, median (range), n</td> <td></td> <td>3 (1-9)</td> </tr> <tr> <td>Morphologic blast count in bone marrow, median (range), %</td> <td></td> <td>69 (8-98)</td> </tr> <tr> <td>Disease status, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Primary refractory</td> <td></td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Relapsed</td> <td></td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>CNS status classification, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CNS-1</td> <td></td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>CNS-2</td> <td></td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p>CNS, central nervous system; SCT, stem cell transplant.</p> <p>Patsientide mediaanvanus oli 12 (3-25) aastat, 45% oli haigus retsidiveerunud peale eelneval allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.</p>	Characteristics		Patients (N = 58)	Age, median (range), years		12.0 (3-25)	Age category, %			< 10 years		33	10 to < 18 years		52	≥ 18 years		16	Male, %		47	Prior SCT, %		45	Previous lines of therapy, median (range), n		3 (1-9)	Morphologic blast count in bone marrow, median (range), %		69 (8-98)	Disease status, %			Primary refractory		9	Relapsed		91	CNS status classification, %			CNS-1		88	CNS-2		12
Characteristics		Patients (N = 58)																																															
Age, median (range), years		12.0 (3-25)																																															
Age category, %																																																	
< 10 years		33																																															
10 to < 18 years		52																																															
≥ 18 years		16																																															
Male, %		47																																															
Prior SCT, %		45																																															
Previous lines of therapy, median (range), n		3 (1-9)																																															
Morphologic blast count in bone marrow, median (range), %		69 (8-98)																																															
Disease status, %																																																	
Primary refractory		9																																															
Relapsed		91																																															
CNS status classification, %																																																	
CNS-1		88																																															
CNS-2		12																																															
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Vt p.6.1																																																
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Ei ole kohaldatav																																																
4.2.4 Uuringu pikkus																																																	
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	6 kuu jooksul saavutatud remissioonide osakaal																																																
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="3">Efficacy Analysis Set<sup>a</sup> (N = 42)</th> </tr> <tr> <th>% (n/N)</th> <th>95% CI</th> <th>P value<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Primary Endpoint</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall remission rate (CR + CRi) within 6 months</td> <td>69 (29/42)</td> <td>52.9-82.4</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Best overall response<sup>c</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>64 (27/42)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CRi</td> <td>5 (2/42)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td><b>Secondary Endpoint</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Best overall response of CR or CRi within 6 months with MRD-negative<sup>d</sup> bone marrow</td> <td>64 (27/42)</td> <td>48.0-78.4</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; H<sub>0</sub>, null hypothesis; H<sub>a</sub>, alternative hypothesis; MRD, minimal residual disease; ORR, overall response rate.</p> <p><sup>a</sup> Patients infused with tisagenlecleucel &gt; 6 months prior to data cutoff.</p> <p><sup>b</sup> No formal significance testing was conducted because the endpoint was met at the interim analysis. The nominal P value is presented based on H<sub>0</sub>, ORR ≤ 20% vs H<sub>a</sub>, ORR &gt; 20%. 95% CIs are exact Clopper-Pearson CIs.</p> <p><sup>c</sup> The response was unknown in 4 patients; 9 patients had no response.</p> <p><sup>d</sup> MRD negative = MRD &lt; 0.01%.</p> <p>6 kuu jooksul saavutasid remissiooni 69% patsientidest.</p>	Parameter	Efficacy Analysis Set <sup>a</sup> (N = 42)			% (n/N)	95% CI	P value <sup>b</sup>	<b>Primary Endpoint</b>				Overall remission rate (CR + CRi) within 6 months	69 (29/42)	52.9-82.4	<.0001	Best overall response <sup>c</sup>				CR	64 (27/42)	—	—	CRi	5 (2/42)	—	—	<b>Secondary Endpoint</b>				Best overall response of CR or CRi within 6 months with MRD-negative <sup>d</sup> bone marrow	64 (27/42)	48.0-78.4	—													
Parameter	Efficacy Analysis Set <sup>a</sup> (N = 42)																																																
	% (n/N)	95% CI	P value <sup>b</sup>																																														
<b>Primary Endpoint</b>																																																	
Overall remission rate (CR + CRi) within 6 months	69 (29/42)	52.9-82.4	<.0001																																														
Best overall response <sup>c</sup>																																																	
CR	64 (27/42)	—	—																																														
CRi	5 (2/42)	—	—																																														
<b>Secondary Endpoint</b>																																																	
Best overall response of CR or CRi within 6 months with MRD-negative <sup>d</sup> bone marrow	64 (27/42)	48.0-78.4	—																																														



• Relapse-free survival at 6 and 12 months was 71% (95% CI, 48.5%-85.5%) and 61% (95% CI, 38%-78%), respectively; median duration of remission was not reached (**Figure 3**)

Retsidiivivaba elulemus 12 kuul oli 61%, retsidiivivaba elulemuse mediaanini ei ole veel jõutud.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad  
*Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati*

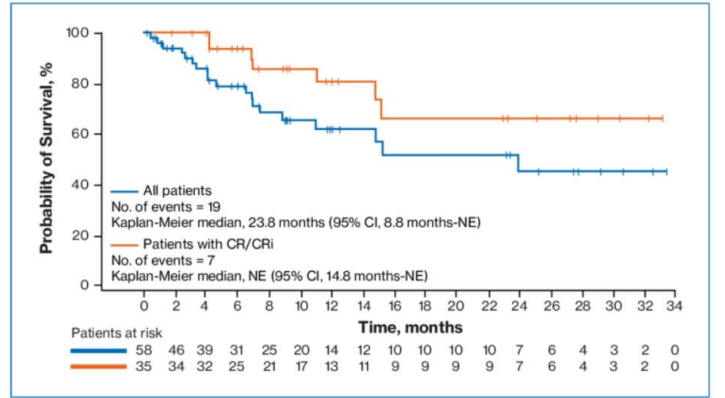
6 kuu jooksul saavutatud MRD negatiivsete remissioonide osakaal

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Parameter	Efficacy Analysis Set* (N = 42)		
	% (n/N)	95% CI	P value <sup>b</sup>
<b>Primary Endpoint</b>			
Overall remission rate (CR + CRi) within 6 months	69 (29/42)	52.9-82.4	< .0001
Best overall response <sup>c</sup>			
CR	64 (27/42)	—	—
CRi	5 (2/42)	—	—
<b>Secondary Endpoint</b>			
Best overall response of CR or CRi within 6 months with MRD-negative <sup>d</sup> bone marrow	64 (27/42)	48.0-78.4	—

CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; H<sub>0</sub>, null hypothesis; H<sub>a</sub>, alternative hypothesis; MRD, minimal residual disease; ORR, overall response rate.  
<sup>a</sup> Patients infused with tisagenlecleucel ≥ 6 months prior to data cutoff.  
<sup>b</sup> No formal significance testing was conducted because the endpoint was met at the interim analysis. The nominal P value is presented based on H<sub>0</sub>: ORR ≤ 20% vs H<sub>a</sub>: ORR > 20%. 95% CIs are exact Clopper-Pearson CIs.  
<sup>c</sup> The response was unknown in 4 patients; 9 patients had no response.  
<sup>d</sup> MRD negative = MRD < 0.01%.

MRD negatiivne remissioon saavutati 64% patsientidest.



• Overall survival for all infused patients at 6 and 12 months was 79% (95% CI, 65%-88%) and 63% (95% CI, 46%-76%), respectively; median, 23.8 months (95% CI, 9 months-NE) (**Figure 4**)

12 kuu üldine elulemus oli 63% ja üldise elulemuse

	mediaan 23,8 kuud.
--	--------------------

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

#### 4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta

##### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

**Table 2. Grade 3 or 4 Adverse Events Suspected to Be Related to Tisagenlecleucel That Occurred in at Least 5% of Patients.**

Event	≤8 Wk after Infusion (N=75)		>8 Wk to 1 Yr after Infusion (N=70)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any grade 3 or 4 adverse event	19 (25)	33 (44)	8 (11)	4 (6)
Cytokine release syndrome	16 (21)	19 (25)	—	—
Hypotension	7 (9)	6 (8)	—	—
Decrease in lymphocyte count	5 (7)	4 (5)	1 (1)	—
Hypoxia	5 (7)	3 (4)	—	—
Increase in blood bilirubin	8 (11)	—	—	—
Increase in aspartate aminotransferase	5 (7)	2 (3)	—	—
Pyrexia	5 (7)	2 (3)	—	—
Decrease in neutrophil count	1 (1)	6 (8)	1 (1)	1 (1)
Decrease in white-cell count	—	7 (9)	—	—
Decrease in platelet count	3 (4)	4 (5)	—	—
Decrease in appetite	6 (8)	1 (1)	—	—
Acute kidney injury	3 (4)	3 (4)	—	—
Hypophosphatemia	5 (7)	1 (1)	—	—
Hypokalemia	6 (8)	—	—	—
Pulmonary edema	4 (5)	1 (1)	—	—
Thrombocytopenia	1 (1)	4 (5)	—	1 (1)
Encephalopathy	4 (5)	—	—	—
Increase in alanine aminotransferase	4 (5)	—	—	—
Fluid overload	4 (5)	—	—	—

Kõige olulisemad tisageenlekleutseeli manustamisega seotud kõrvaltoimeteks (erilise huviga seotud kõrvaltoimed) on tsütokiinide vabanemise sündroom, erinevad neuroloogilised nähud (entsefalopaatia, segasusseisund, deliirium, treemor, agitatsioon, and unisus), erinevad tsütopeeniad ning neutropeenia tüsistusena tekkinud erinevad infektsioonid.

**Table 3. Adverse Events of Special Interest within 8 Weeks after Infusion, Regardless of Relationship to Tisagenlecleucel.\***

Type of Event	Any Grade (N = 75)	Grade 3 (N = 75)	Grade 4 (N = 75)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Any adverse event of special interest	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Cytokine release syndrome	58 (77)	16 (21)	19 (25)
Neurologic event	30 (40)	10 (13)	0
Infection	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Febrile neutropenia	26 (35)	24 (32)	2 (3)
Cytopenia not resolved by day 28	28 (37)	12 (16)	12 (16)
Tumor lysis syndrome	3 (4)	3 (4)	0

#### 4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

*Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.*

*Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.*

#### Premedikatsioon

- Paratsetamool ja H1 antihistamiinikum
- Prodroom: väike palavik, väsimus, isutus
- Jälgimine, lülita välja infektsiooni võimalus
  - Antibiootikumid vastavalt kohalikele ravijuhistele
  - Sümptomite ravi

Sümptomite progresseerumine: palavik, hüpoksia, vähene hüpotensioon

Esimese valiku ravi:

- Hapnik, infusioonravi, madalas annuses vasopressorid, palavikku alandavad ravimid
- Monitoori tuumorilüüsi sündroomi teket

Edasine sümptomite progresseerumine:

- Ebastabiilne hemodünaamika vaatamata infusioonravile ja vasopressorite kasutamisele või
- Respiratoorse distressi süvenemine, k.a. kopsuinfiltraatide teke ja suurenenud lisahapniku vajadus ja kopsude kunstliku ventilatsiooni vajaduse teke või
- Kiire seisundi halvenemine

Teise valiku ravi:

• Totsilizumab

- Patsiendi kaal <30 kg: 12 mg/kg i.v.
- Patsiendi kaal ≥30 kg: 8 mg/kg i.v. (maximum dose, 800 mg)

Hemodünaamika ja hingamise toetamine

Kliiniline seisund ei parane

Kolmanda valiku ravi:

• Välista teised seisundi halvenemise põhjused (sepsis, neerupealiste puudulikkus)

• Kui 12- 18 tunni jookulpeale totsilizumabi manustamist ei toimu seisundi paranemist, siis kaalu glükokortikosteroidi kasutamist, esialgne annus 2 mg/kg metüülprednisolooni, edasi 2 mg/kg päevas. Metüülprednisolooni annuse kiirel langetamisel jälgi neerupealsete puudulikkuse teket ja vajadusel ordineeri hüdrokortisooni

• Kui 24 tunni jooksulpeale glükokortikoidsteroidi manustamist seisund ei parane, kaalu teist annust totsilizumabi

• Hemodünaamika ja hingamise toetus

Seisund ei parane kolmanda valiku raviga

Neljanda valiku ravi:

- Välista teised seisundi halvenemise põhjused
- Kaalu siltuximab 11 mg/kg
- Hemodünaamika ja hingamise toetus

Seisund ei parane neljanda valiku raviga

Viienda valiku ravi:

- Välista teised seisundi halvenemise põhjused
- Käigusoleva tsütokiini vabanemise sündroomi puhul kaalu T-lümfotsüütide hulga vähendamist tsüklofosfamiidi, ATG või alemtuzumabiga
- Hemodünaamika ja hingamise toetus

#### 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.*

Ei ole kohaldatav

### 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.*

Alternatiivi liik

Märkida, millise loetelu

Alternatiiv

Märkida alternatiivse raviviisi

Lisaselgitus / märkused

Vajadusel lisada siia tulpa

<i>(tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>täpsustav info</i>	
1. Keemiaravi	306R	Pigem palliatiivne kui tervistumisel suunatud	
2. Allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine		Põhiliselt juhtudel kui eelnevalt ei ole teostatud, eeldab ravivastuse olemasolu	
3. Blinatumomab	395R	Rahastatud tervishoiuteenuste loetelu kaudu vaid täiskasvanutele	
4. Inotuzumab		Taotlus Eesti Hematoloogide Seltsi poolt esitatud, antud taotluse esitamise ajal veel menetluses	
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>	
1.			
2.			
5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i>			
<p>Tisageenlekleutseeliga saavutati remissioon 61% patsientidest, saavutatud remissioonid olid kestvad, 12 kuu retsidiivi/sündmustevaba elulemus oli 50- 60%, mis viitab sellele, et teatavale osale patsientidest on see raviviis tervistav.</p> <p>Otseseid võrdlusuuringuid potentsiaalsete alternatiividega teostatud ei ole, kuid on teda, et keemiaravi efektiivsus kolmanda või enama ravivalikuna on madal, remissioon saavutatakse vaid kuni 20% juhtudest.</p> <p>Enam- vähem sarnase patsiendikohordi puhul saavutati blinatumomabiga remissioon 39% patsientidest ning 2 aasta üldine elulemus oli 25% ning üldise elulemuse mediaan 7,5 kuud<sup>3</sup>.</p> <p>Inotuzumabiga saavutati remissioon 67% patsientidest ning 12 kuu sündmustevaba ja üldine</p>			

elulemus olid vastavalt 23% ja 36%<sup>4</sup>.

Võrreluna potentsiaalsete alternatiividega saavutati tisageenlekleutseeliga enam remissioone, remissioonid olid kestvamad ning pikaajalise elulemuse näitajad olid oluliselt paremad.

## 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.*

Autoloogsed T- rakud kogutakse patsienti ravivas haiglas leukafereseesi teel, külmutatakse ja saadetakse lennutranspordiga tootmisüksusesse, kus saadud produkt rikastatakse ja aktiveeritakse, lentiviirusvektori abil sisestatakse rakku kimäärne antigeeni retseptor ning seejärel paljundatakse umbes 10 päeva jooksul. Seejärel rakuprodukt kontsentreeritakse ja külmutatakse ning saadetakse lennutranspordiga tagasi patsienti ravivasse haiglasse.

Samal ajal saab patsient nn. sildavat ravi hoidmaks leukeemiat kontrolli all.

Vahetult enne produkti ülekannet saavad patsiendid lümfotsüütide hulka vähendavat keemiaravi.

Patsiendid saavad ühekordselt  $0.2$  to  $5 \times 10^6$  rakku

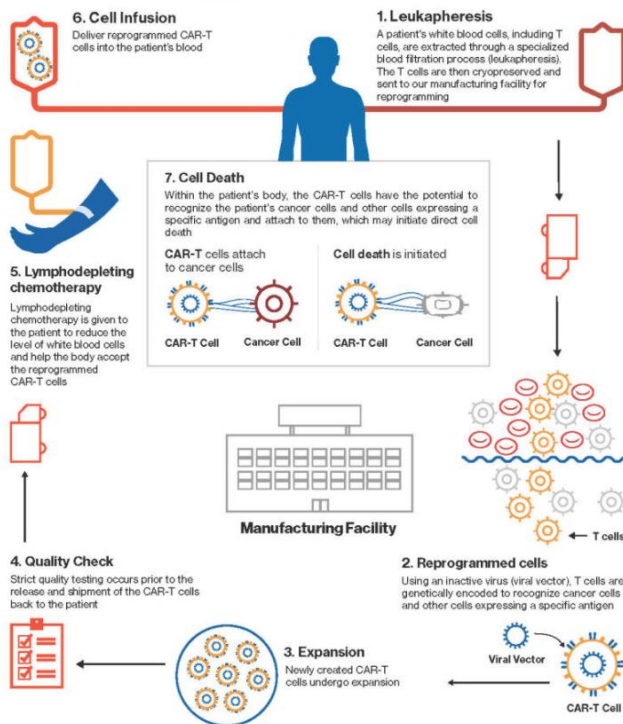
/kg (patsiendid kehakaaluga  $\leq 50$  kg) või

$0.1$  to  $2.5 \times 10^8$  rakku (patsiendid kehakaaluga  $> 50$  kg). Ülekantavate rakkude hulk sõltub sellest kui palju õnnestus neid tootmisüksuses toota.

## Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy

Individualized CAR-T therapy uses a patient's own immune system to fight certain types of cancers. A patient's T cells are extracted and reprogrammed outside of the body to recognize and fight cancer cells and other cells expressing a particular antigen.

### How CAR-T Therapy Works



## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Raviasutus, kus on alloseense vereloome tüvirakkude siirdamise kogemus: Tartu Ülikooli Kliinikum
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Statsionaarselt
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Hematoloogia
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>	Ei ole asjakohane.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	



*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).*

Personali vajab täiendavat väljaõpet.

#### 7.6 Teenuseosutaja valmisolek

*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.*

Tervishoiuteenuse osutajal on olemas valmisolek taotletava teenuse kasutamiseks.

### 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

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

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta			
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	1	1
2. aasta	1	1	1
3. aasta	1	1	1
4. aasta	1	1	1

<p>9.3 Prognoosi aluse selgitus  <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i></p>		
<p>Arvestades, et 10 aasta jooksul on äge lümfoblastleukeemia diagnoositud keskmiselt 8,5 lapsel ja 1,0 noorel täiskasvanul aastas ja retsidiiv tekib 10-15% patsientidest, siis võib eeldada, et keskmiselt tekib retsidiiv ühel patsiendil aastas, kes võib vajada ravi tisageenlekleutseeliga.</p>		
<p>9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel  <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida <u>konkreetsetesse raviasutustesse</u>, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i></p>		
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	100%

<p><b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele</b></p>	
<p>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></p>	<p>Ägeda lümfoblastleukeemia retsidiivi ravi on pikaajaline tegevus, mis võib endas sisaldada mitmeid ambulatoorseid, päevastatsionaarseid ning statsionaarseid ravijuhte, siis lisanduvate teenuste ära toomine käesoleva taotluse raamistikus ei ole asjakohane.</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule  <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Ägeda lümfoblastleukeemia retsidiivi ravi on pikaajaline tegevus, mis võib endas sisaldada mitmeid ambulatoorseid, päevastatsionaarseid ning statsionaarseid ravijuhte, siis lisanduvate teenuste ära toomine käesoleva taotluse raamistikus ei ole asjakohane.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?  <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Uus teenuse kasutuselevõtul väheneb keemiaravi kasutamine (306R), potentsiaalselt ka blinatumomabi (vaid noortel täiskasvanutel, lastel EHK poolne rahastus puudub) ja inotuzumabi kasutamine (kui viimane peaks jõudma tervishoiuteenuste loetellu).</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>Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja</p>	<p>Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin ära toodavad.</p>

<p>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.</i>  <i>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>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.  <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin ära toodavad.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?  <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Tegemist on enamasti lapspatsientidega, kes ei ole veel töövõimelisse ikka jõudnud.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Maksumuse esitab müügiloa hoidja

## 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloo hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Tervishoiuökonomilise analüüsi esitab müügiloo hoidja

## 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) 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 lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
NICE	2020	£29,501 per QALY kui võrdlusravimiks on blinatumomab £48,265 per QALY kui võrdlusravimiks oli keemiaravi

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

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

*Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamise 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.*

Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud.

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

<sup>9</sup> Kättesaadav:

[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)

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Puudub
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>	Puudub
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei ole
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

<b>13. Kasutatud kirjandus</b>
<p><i>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.</i></p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Shannon L. Maude et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2018; 378:439-448 <a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709866">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709866</a></li> <li>2. Shannon L. Maude et al. AN UPDATED ANALYSIS OF TISAGENLECLEUCEL IN PEDIATRIC/YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL) IN A US MULTICENTER CLINICAL TRIAL (ENSIGN) <a href="https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214670/shannon.maude.an.updated.analysis.of.tisagenlecleucel.in.pediatric.young.adult.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19044*media=3">https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214670/shannon.maude.an.updated.analysis.of.tisagenlecleucel.in.pediatric.young.adult.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19044*media=3</a></li> <li>3. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood Cancer J.</i> 2018;8(9). <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127096/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127096/</a></li> <li>4. Deepa Bhojwani et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia.</i> 2019; 33(4): 884–892. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438769/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438769/</a></li> </ol>

--

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2020
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Mari Punab
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	