

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) | Eesti Patoloogide Selts |
| 1.2 Taotleja postiaadress | Ravi 18, Tallinn 10138 |
| 1.3 Taotleja telefoninumber | 6171748 |
| 1.4 Taotleja e-posti aadress | Katrin.lepik@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 | |
| 2.2 Tervishoiuteenuse nimetus | Immunohistokeemiline uuring - PD-L1 ekspressiooni määramine |
| 2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ihe</u>, 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) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ | |

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

Üldkulude ühikuhindade muutmise vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus teenus, **Immunohistokeemiline uuring - PD-L1 ekspressiooni määramine**, mis kompenseerib PD-L1 analüüsi kulud ning võimaldab testi teostamiseks kasutada tootja valideeritud kõrgkvaliteetseid reaktiive.

Seoses täppismeditsiini arengutega onkoloogias on oluliselt kasvanud biomarkerite testimise osatähtsus histo- ja tsütoloogilistel preparaatidel. Kuigi kliinilisse kasutusse on lisandunud mitmed molekulaarsed uuringud, on immunohistokeemiline (IHK) analüüs endiselt asendamatu uuring teatud ravimite näidustusele vastamise hindamiseks.

Hetkel on Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus vaid üks immunohistokeemilist uuringut kattev kood (66804 -Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas)), mis on loetellu kantud rohkem kui kümme aastat tagasi ning on mõeldud eelkõige prognostiliste ja diagnostiliste IHK uuringute läbiviimiseks. Pea igal aastal lisandub kliinilisse kasutusse täiesti uus prediktivne biomarker ehk immunohistokeemiline uuring, mis määrab tundlikkuse või resistentsuse vastavale ravimile või saab uue näidustuse juba varem kasutusel oleva biomarkeriga seotud ravim, mis kasvatab prediktivsete markerite uuringute mahtu ja olulisust. Taoliste biomarkerite analüüside läbiviimiseks vajalikud reaktiivid on oluliselt kallimad prognostiliste ja diagnostiliste markerite hinnast.

Üheks selliseks biomarkeriks on immuunteraapiate kontekstis kasutatav PD-L1, mida on võimalik määrata vaid immunohistokeemilise testi alusel. Tänaise IHK koodi (66804) kuluarvestuse aluseks olevate reaktiivide ja tarvikute maksumus on fikseeritud vähemalt kaheksa aastat enne PD-L1 uuringutega alustamist ega kajasta adekvaatselt PD-L1 testimise kulusid. 2020.a Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu (TTL) sisaldab kahte ravimit (durvalumab, pembrolizumab), mille korral on vastavalt Eesti Haigekassa poolt soodustatud näidustustele vajalik eelnev PD-L1 ekspressiooni määramine. Seega on täna Põhja-Eesti Regionaalhaiga (PERH), Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK) ja Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) patoloogia osakondades PD-L1 testimine juurutatud, ent kulutused kompenseeritakse vaid osaliselt koodiga 66804, mille piirmäärast üle minevad kulud kannavad haiglad iseseisvalt. PERH ja TÜK patoloogialaborid on ise välja töötanud ja valideerinud testimise protseduuri (LDT), kasutades PD-L1 antikeha kontsentraati (kloon 22C3), ITK on viinud sisse testimise tootja valideeritud eellahjendatud (*ready-to-use*, RTU) PD-L1 vastase antikehaga (kloon SP263). Lisaks on turul tootja valideeritud prediktivset märget omav 22C3 klooniga PD-L1 antikeha, mille kasutamiseks vajalik seadmepark on hetkel olemas vaid PERH laboris.

Biomarkerite kasutamisel on esmane soovitus alati kasutada ravimuuringute käigus valideeritud teste. PD-L1 kontekstis on selleks kloonide 22C3 ja SP263 tootja valideeritud prediktivse klausliga RTU antikehad, mille värvinguprotokollid on samuti tootja poolt välja töötatud. Käesoleva taotluse peamine eesmärk on luua kood, mis katab PD-L1 testimise kulutused iga teenusepakkuja jaoks, et suureneva tähtsusega PD-L1 testimine oleks Eesti patsientide jaoks jätkusuutlikult tagatud.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

| | |
|--|--|
| <p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><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></p> <p>NB! <i>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.</i></p> | <p>Teenust kasutatakse PD-L1 ekspressiooni määramiseks immunohistokeemilisel meetodil erinevate kasvaja paikmete histo- ja tsütoloogilistel preparaatidel, et selekteerida välja potentsiaalselt maksimaalset ravikasutavaid patsiendid.</p> |
| <p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p> | <p>PD-L1 testimine on näidustatud mitteväikerakk-kopsukasvajatel (C34), melanoomi (C43), kuseteede uroteliaalse kartsinoomi (C64-C68), pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise kartsinoomi (C00-C14 ja C30-32) puhul.</p> <p>Mitteväikerakk-kopsukasvaja (C34 Bronhi ja kopsu pahaloomuline kasvaja) puhul on ravimi soodustatud näidustus olemas.</p> <p>Seoses uute ravimitaotluste ja näidustuste menetlusega võib lähiaastatel paikmeid lisanduda.</p> |
| <p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> | |
| <p>Eesti Ravimiameti Humaanravimite registri info alusel 25.11.20 seisuga on PD-L1 ekspressiooni määramine otseselt näidustuses ära toodud kuuel juhul pembrolizumab korral (mitteväikerakk-kopsuvähk, uroteliaalne kartsinoom, pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoom) ja ühel juhul durvalumab (mitteväikerakk-kopsuvähk) ning nivolumab (melanoom) korral. Hetkel on EHK poolt 2020. aastal menetletavate taotluste nimekirjas neli taotlust (nr 1416, 1417, 1420, 1421), milles käsitletud patsiendipopulatsioonidel on nõutud PD-L1 testimine.</p> <p>Kooskõlas onkoloogia erialakonverentsidel esitatava infoga võib lähitulevikus oodata ka uute täiendavate näidustuste ja/või sellist näidustust kasutavate ravimite lisandumist.</p> <p>Kooskõlas ravimiinfoga tuleb PD-L1 immunohistokeemilisel määramisel kasutada iga näidustuse korral valideeritud meetodit. Parim praktika näeb ette ravimiuuringutes valideeritud reaktiivide ja tarvikute kasutamist kliinilises situatsioonis, kuna selliselt on tagatud maksimaalne analüüside kvaliteet ning võimalikult efektiivne patsientide ravi.</p> | |

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

| |
|---|
| <p>4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus</p> <p><i>Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed 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).</i></p> |
| <p>PD-L1 testimise tõenduspõhisust on Eesti Haigekassa poolt hinnatud ja heaks kiidetud ravimite</p> |

| | |
|--|--|
| <p>pembrolizumab ja durvalumab tervishoiuteenuste loetellu lisamise käigus (TTL koodid 265R, 254R, 268R). Käesoleva taotluse eesmärgiks on luua PD-L1 immunohistokeemilise värvingu teostamiseks vajamineva kuluarvestusega kood, mis võimaldaks PD-L1 ekspressiooni määramiseks kasutada tootja poolt ja/või ravimiuuringutes valideeritud reaktiivide komplekte. Ekspertorganisatsiooni Nordic immunohistochemical Quality Control (Nordiqc) korraldatud rahvusvahelised PD-L1 välised kvaliteedikontrolli (<i>external quality assessment</i>, EQA) moodulid on läbi kolme aasta näidanud antud komplektide ühtlast kõrget kvaliteeti. Nordiqc PD-L1 EQA moodulite tulemused (<i>assessments</i>) on avalikult leitavad aadressilt https://nordiqc.org/epitope.php?id=107.</p> | |
| <p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p> | |
| <p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p> | <p>Pole kohaldatav (on varasemalt juba käsitletud ja käsitletakse ka edasises konkreetse PD-L1 ekspressiooni määramist vajava ravimi või näidustuse taotluse menetlemisel)</p> |
| <p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p> | <p>Pole kohaldatav (sama märkus)</p> |
| <p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p> | <p>Pole kohaldatav (sama märkus)</p> |
| <p>4.2.4 Uuringu pikkus</p> | <p>Pole kohaldatav (sama märkus)</p> |
| <p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p> | <p>Pole kohaldatav (sama märkus)</p> |
| <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p> | <p>Pole kohaldatav (sama märkus)</p> |
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p> | <p>Pole kohaldatav (sama märkus)</p> |
| <p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p> | <p>Pole kohaldatav (sama märkus)</p> |

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

| | |
|--|---------------------------------------|
| <p>4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta</p> | |
| <p>4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus</p> | |
| <p>Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus</p> | <p>Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus</p> |
| <p>Väga sage ($\geq 1/10$)</p> | <p>Pole kohaldatav</p> |
| <p>Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)</p> | <p>Pole kohaldatav</p> |
| <p>Rasket kõrvaltoimet</p> | <p>Pole kohaldatav</p> |
| <p>Võimalikud tüsistused</p> | <p>Pole kohaldatav</p> |
| <p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> | |

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

Pole kohaldatav

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

PD-L1 testimine on rutiinselt soovitatud Eesti Haigekassa poolt tihti viidatud referentsriikide ja referentsasutuste soovitusel (UK NICE, Scottish Medicine Consortium, Kanada, Austraalia).

5. Tõendus põhine võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

| <i>Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i> | <i>Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i> | <i>Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i> |
|--|---|--|
| 1. tervishoiuteenused | 66804 | Hetkel kasutatakse PD-L1 testimiseks koodi 66804, mis on mõeldud prognostilistele ja diagnostilistele markeritele ja ei arvesta prediktivsete biomarkerite kõrgema hinnaga. 66804 koodis sisalduvad summad reaktiividele, sealhulgas antikehale, ei kata ära PD-L1 kulutusi tootja valideeritud RTU reaktiivide ega LDT meetodi korral. Täpsustav informatsioon on toodud punktis 5.3. |
| 2. | | |
| 3. | | |

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

| Ravijuhise nimi | Ravijuhise ilmumise aasta | Soovitused ravijuhises | Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase |
|-----------------|---------------------------|--|--|
| | | <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> | |
| | | <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i> | |
| | | | |

| | | | |
|---|-------------|--|---|
| <p>1. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf</p> | <p>2018</p> | <p>Ravijuhis toob välja ravimiuringutes valideeritud erinevate PD-L1 vastaste antikehade (Dako 22C3, 28-8 ja Ventana SP263) kasutamise sobivuse PD-L1 ekspressiooni määramiseks ning viitab ettevaatlikkusele LDT kasutamisel. Lõige ravijuhise originaaltekstist: <i>„Although the PD-L1 IHC 22C3 assay was the only test validated in clinical trials of pembrolizumab, extensive technical comparison studies suggest that trial-validated commercial kit assays based on the 28-8 and SP263 PD-L1 IHC clones may be alternative tests [III, A] [57–61]. If laboratories use, by choice or force of circumstances, a non-trial-validated PD-L1 IHC test, i.e. a laboratory developed test (LDT), there is a high risk that the assay may fail quality assurance and a very careful, extensive validation is essential before clinical use [IV, A] [35, 36].“</i></p> | <p>ESMO metastaatilise kopsuvähi juhise näitel on PD-L1 ekspressiooni määramise soovitus ja tõendus põhise tase I, A.</p> |
|---|-------------|--|---|

| | | | |
|--|-------------|---|--|
| <p>2. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations</p> <p>https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations</p> | <p>2020</p> | <p>Ravijuhises on toodud välja PD-L1 ekspressiooni testimise tõenduspõhisus varajase ja lokaalselt levinud kopsuvähi ravimisel durvalumabiga.</p> | |
|--|-------------|---|--|

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Täna on Eestis patoloogiateenust pakkuvates laborites kasutusel nii tootja kui ka labori enda valideeritud PD-L1 testimise reaktiivid. Iga meetodikaga on osaletud välise kvaliteedikontrolli programmides (EQA), et olla kindel teostatud värvingute kvaliteedis. Sõltuvalt seadmepargist on iga labori võimalused sobiva testi valikul piiratud ning hetkel kasutatav IHK kood 66804 ei kata ühegi meetodika kulutusi täies mahus. Samas on PD-L1 testide arv iga-aastases kasvutrendis, mistõttu on vajalik, et testimine oleks jätkusuutlik ehk teenuseosutajale täies mahus kompenseeritud.

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.

PD-L1 määramise otsustab raviarst või patoloog vastavalt patsiendi histoloogilisele uuringule ja kliinilistele andmetele. PD-L1 biomarker määratakse immunohistokeemilisel meetodil parafiinlõigul. Tellimus edastatakse läbi Patoloogia infosüsteemi laborisse. Patoloogi määratud parafiinplokist lõigatakse laboris mikrotoomiga koelõik preparaadiklaasile, millele on juba eelnevalt või samaaegselt lõigatud koelõik kontrollplokist. Lisaks lõigatakse patsiendimaterjalist üks klaas negatiivse kontrollreaktiiviga värvimiseks.

Valmistatud klaasid värvitakse immunohistokeemia automaatsel värvimisseadmel (Dako Omnis või Ventana ULTRA (või XD, GX)). Vastavalt seadmele jätkub töövoog järgmiselt:

- a) **Dako Omnis:** Seadmesse asetatakse kõik vajalikud tarvikud, lahused ja reaktiivid: kromogeeni töölahuse valmistamise viaalid Mixing Strips, pesupuhver Wash Buffer, deparafineerimise reagent Clearify, eeltötluslahus Target Retrieval Solution Low pH, visualiseerimissüsteemi ja värvingu intensiivistamise reaktiivid EnVision FLEX, High pH (Dako Omnis) ja DAB Enhancer, antikeha PD-L1 22C3 koos negatiivse kontrollreaktiiviga, seadme pipetti puhastav lahus Sulfuric Acid 0,3M ning taustvärvingu reaktiiv Hematoxylin.

Bioanalüütik valmistab laboris kohapeal kontsentraatidest pesupuhvri ja eeltöötuslahuse seadme vastavatesse kanistritesse. Muud reaktiivid on valmislahused. Lisaks on vaja eelnevalt täita seadme deparafineerimislahuse kanister. Ülejäänud reaktiivid on originaalpudelites, mis asetatakse otse seadme vastavatesse sahtlitesse. Töö alustamiseks värvimisautomaadil sisestab bioanalüütik tellimuse info seadme programmi (või liigus tellimuse info automaatselt seadme programmi läbi Patoloogia infosüsteemi), prindib ja kleebib klaasidele vastava tähistusega kleepsud ning asetab klaasid seadme pardale. Seade skaneerib kleepsudel oleva info ning alustab värvimist vastavalt antikehale ja kontrollreaktiivile kindlaksmääratud protokollidele. Värvimisprotseduuri lõppedes võtab bioanalüütik klaasid seadmest välja, dehüdreerib kasvavas piiritusereas ning sulundab klaasid. Viimased kaks etappi võivad olla teostatud ka eraldiseisvas seadmes.

- b) Ventana ULTRA (või XD, GX): Seadmesse asetatakse kõik vajalikud lahused ja reaktiivid: pesupuhver Reaction buffer, deparafineerimise reagent EZ prep, eeltöötuslahus ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1), reaktsioonikambri moodustav õli ULTRA LCS, antikeha PD-L1 SP263, negatiivne kontrollreaktiiv Rabbit Monoclonal Negative Control Ig, visualiseerimissüsteemi ja värvingu amplifikatsiooni reaktiivid OptiView DAB IHC Detection Kit ja OptiView Amplification Kit ning taustvärvingu reaktiivid Hematoxylin II counterstain ja Bluing Reagent. Pesupuhver ja deparafineerimislahus valmistatakse kontsentraadist laboris kohapeal 20L kanistritesse, millest täidetakse seadme vastavaid kanistreid. Muud reaktiivid on valmislahused. Seadmes on ka spetsiaalsed eeltöötuslahuse ja reaktsioonikambri õli kanistrid, mida on vajalik eelnevalt täita. Ülejäänud reaktiivid on originaalpudelites, mis asetatakse seadme vastavale karussellile. Töö alustamiseks värvimisautomaadil sisestab bioanalüütik tellimuse info seadme programmi, prindib ja kleebib klaasidele vastava tähistusega kleepsud ning asetab klaasid seadme pardale. Seade skaneerib kleepsudel oleva info ning alustab värvimist vastavalt antikehale ja kontrollreaktiivile kindlaksmääratud protokollidele. Värvimisprotseduuri lõppedes võtab bioanalüütik klaasid seadmest välja, eemaldab neilt nõrga detergendlahusega õlikihi, dehüdreerib kasvavas piiritusereas ning sulundab klaasid. Viimased kaks etappi võivad olla teostatud ka eraldiseisvas seadmes.

Bioanalüütik teostab Patoloogia infosüsteemis tellimusega vajalikud toimingud ning märgib värvingud teostatuks. Patoloog hindab klaase mikroskoobi all vastavalt tootja määratud interpretatsiooni juhendile antud kasvaja tüübi korral. Esmalt hinnatakse negatiivse kontrollreaktiivi klaasi ebaspetsiifilise värvingu suhtes, seejärel antikehaga värvitud klaasil olevaid kontrollmaterjale värvingu adekvaatsuses veendumiseks ning patsiendimaterjali PD-L1 ekspressiooni hindamiseks, võttes arvesse ka negatiivse kontrollreaktiiviga värvitud klaasi tulemust. Patoloog fikseerib PD-L1 ekspressiooni hinnangu infosüsteemis ning vastus edastatakse raviarstile.

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> | Põhja-Eesti Regionaalhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum Ida-Tallinna Keskhaigla |
| 7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i> | Teenust osutatakse patoloogia osakondades |
| 7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i> | Patoloogia |
| 7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise | Andmed puuduvad |

| | |
|--|--|
| 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> | |
| 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> | |
| Täiendav väljaõpe ei ole vajalik, sest vastavad koolitused on teenust osutavate asutuste personalil läbitud. Teenust saavad osutada ainult patoloogid, kes on varasemalt läbinud PD-L1 hindamise väljaõppe. | |
| 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> | |
| Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks. Eestis kõigis kolmes suuremas haiglas (PERH, TÜK ja ITK) on tänaseks praktikasse juurutatud meetod PD-L1 ekspressiooni määramiseks. | |

| 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis | |
|---|---|
| 8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud? | Jah |
| 8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse | 2018 |
| 8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes | 2018: 400 2019: 500 2020: 500 (november 2020 seisuga) |
| 8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused | Põhja-Eesti Regionaalhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum Ida-Tallinna Keskhaigla |
| 8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud | 66804 |
| 8.6 Ravi tulemused Eestis | PD-L1 testimise kvaliteeti on laborid hinnanud läbi EQA programmides osalemise. Kõik laborid, kes täna PD-L1 testimise teenust osutavad, on PD-L1 EQA programmid läbinud edukalt. |

| 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 | Ühele raviarvele kodeeritakse üks uuring ühe ravijuhu 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 | 550 | 1 | 550 |
| 2. aasta | 600 | 1 | 600 |
| 3. aasta | 650 | 1 | 650 |
| 4. aasta | 700 | 1 | 700 |
| 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> | | | |
| Testide arvu kasvuprognoos on seotud uute menetletavate ravimitaotlustega (sh uued paikmed ja staadiumid), mille korral on ühe näidustusena määratletud teatud PD-L1 ekspressioon. | | | |
| 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i> | | | |
| 9.4.1 Raviasutuse nimi | 9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes | 9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes | |
| Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla | Onkoloogia | 55% kogumahust | |
| Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum | Onkoloogia | 40% kogumahust | |
| AS Ida-Tallinna Keskhaigla | Onkoloogia | 5% kogumahust | |

| | |
|---|--|
| 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</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i> | Ei lisandu täiendavaid teenuseid. |
| 10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i> | Ei lisandu täiendavaid teenuseid. |
| 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> | Uus teenus asendab täna kasutatavat koodi 66804 vaid selles ulatuses, mis on kodeeritud PD-L1 värvingu eest. |

| | |
|---|---|
| <p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p> | <p>Taotletava teenusega seoses uusi ravijuhte juurde ei teki.</p> |
| <p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p> | <p>Kaasnevaid tervishoiuteenuseid ei ole.</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>Kaasnevaid tervishoiuteenuseid ei ole.</p> |
| <p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p> | <p>Ei kohaldu.</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 taotletava tehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja 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“

| | | |
|---|----------------------------------|---|
| Uue teenuse hind on toodud taotluse Lisas 1. | | |
| <p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte</p> <p><i>Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §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 hindamiseks⁸, 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.</i></p> | | |
| <p>Pole kohaldatav antud taotluse raames.</p> <p>On varasemalt juba käsitletud ja käsitletakse edasises konkreetse PD-L1 ekspressiooni määramist vajava ravimi või näidustuse taotluse menetlemisel.</p> | | |
| 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes | | |
| <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i> | | |
| 11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi | 11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta | 11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest |
| | | <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i> |
| The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2935255-X | 2017 | PD-L1 testimine loeti kulutõhusaks. Originaaltekst artiklist: „Compared with treating all patients, the selection of patients by PD-L1 expression improved incremental QALY by up to 183% and decreased the ICER by up to 65%. Pembrolizumab was studied only in patients whose tumors expressed PD-L1. The QALY gain was 0.346 and the ICER was \$98 421. Patient selection also reduced the budget impact of immunotherapy.“ |
| PD-L1 testimise kulutõhusust on Eesti Haigekassa poolt hinnatud ja heaks kiidetud ravimite pembrolizumab ja durvalumab tervishoiuteenuste loetellu lisamise käigus. | | |
| <p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning</i></p> | | |

⁷ 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“

⁸ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

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.

PD-L1 ekspresiooni määramist teostatakse patsientidele edasise ravi otsustamise eesmärgil, mistõttu ei ole patsiendi omaosalus põhjendatud.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

| | |
|--|--|
| <p>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></p> | <p>Ei ole tõenäoline. Uuringut viivad läbi üksnes patoloogid. Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.</p> |
| <p>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></p> | <p>Ei ole tõenäoline.</p> |
| <p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p> | |
| <p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p> | <p>PD-L1 ekspresiooni määramise teenust teostatakse juba täna, taotluse eesmärgiks on ajakohastada testimise kompensatsiooni maksumust.</p> |
| <p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p> | |

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

NordiQC PD-L1 EQA moodulite tulemused (assessments) <https://nordiqc.org/epitope.php?id=107>

Planchard D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192-237. <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>

Pentheroudakis G. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on early and locally

advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2020 Sep 1;31(9):1265-6.
<https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations>

Aguiar Jr PN et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Annals of Oncology*. 2017 Sep 1;28(9):2256-63.
<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2935255-X>

| | |
|---|---|
| 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> | <i>Katrin Lepik (allkirjastatud digitaalselt)</i> |
| Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | |