

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) nimi¹. 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 Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	53319562
1.4 Taotleja e-posti aadress	ain.kaare@kliinikum.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	Retsidiveerunud või refraktaarse CMV vireemia ennetav ravi maribaviiriga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" 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) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi	

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

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

- muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärgiks on uue ravimiteenuse lisamine loetellu, mille kasutuseks on tsütomegaloviirus (CMV) infektsiooni ennetava ravi ja tsütomegaloviirus haiguse ravi teine valik CMV reaktivatsiooni korral peale vereloome tüvirakkude või elundite siirdamist.

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 lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Retsidiveerunud või refraktaarse CMV vireemia ennetav ravi ja tsütomegaloviirus haiguse ravi maribaviiriga vereloome tüvirakkude või elundite siirdamise järgselt kui ennetava ravi esmavalik (val)gantsikloviiriga on ebaõnnestunud või on tekkinud mitteaktsepteeritavad kõrvaltoimed.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Tsütomegaloviirus (CMV) infektsioon (CMV vireemia) ja tsütomegaloviirushaigus on olulised vereloome tüvirakkude ja elundite siirdamise järgsed komplikatsioonid. CMV infektsiooni diagnoosimismeetodite paranemine (PCR põhine viiruskoopiate arvu mõõtmine) ja ennetava ravi rakendamine on vähendanud CMV haiguse teket.

Mitmed uuringud on näidanud, et retsipientide CMV seropositiivsus on seotud siirdamisjärgse üldise elulemuse vähenemisega.

CMV infektsiooni profülaktika ravimitega (valgantsikloviir, gantsikloviir), mis on tänasel päeval sellel näidustusel kasutatavad, vähendavad CMV infektsiooni ja -haiguse teket, kuid mõju

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

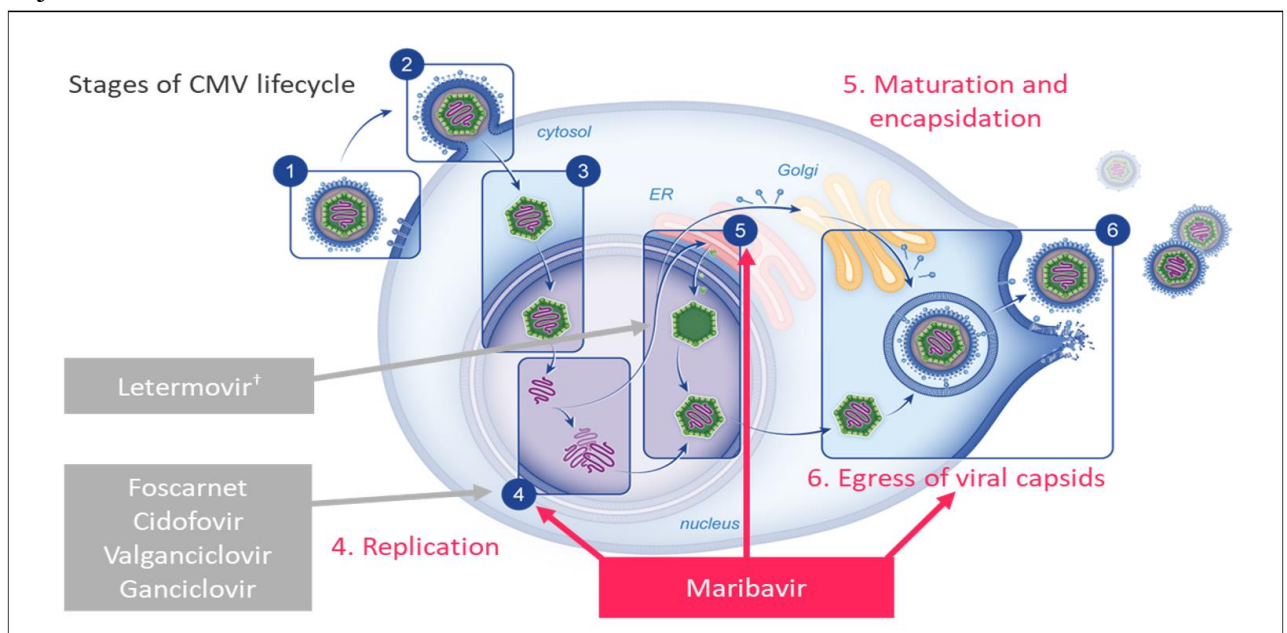
mõõdetavatele kliinilistele tulemitele (üldine elulemus) on vähene. Peale selle on praegu kasutatavad CMV vastased ravimid nagu (val)gantsikloviir, foscarnet ja tsidofoviir seotud kliiniliselt oluliste kõrvaltoimetega (neutropeenia, trombotsütopeenia, neerufunktsiooni langus, elektrolüütide tasakaalu häired), mistõttu neid ravimeid enamasti enam profülaktikaks ei kasutata.

Letermoviir CMV reaktivatsiooni profülaktikana vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt ei ole Eesti Haigekassa poolt rahastatav ja seega ka kättesaadav.

CMV siirdamisjärgsel reaktivatsioonil (PCR-l viiruskoopiate arvu tõus) kasutatakse ennetavat ravi (val)gantsikloviiriga. Paraku on (val)gantsikloviiri kasutamine seotud oluliste kõrvaltoimetega, millest olulisemaks on vereloome supressioon ja kliiniliselt olulise neutropeenia ja trombotsütopeenia teke juba niigi immuunsupresseeritud patsiendil. Leuko- ja neutropeenia suurendavad oluliselt erinevate infektsioonide tekkeriski.

(Val)gantsikloviiri ebaefektiivsuse või mitteaktsepteeritavate kõrvaltoimete tekkel on teise valiku ravimiks foscarnet, kuid foscarneti kliiniliselt olulistemaks kõrvaltoimeteks on neerufunktsiooni langus ning elektrolüütide tasakaalu häired. Nimetatud kõrvaltoimed teevad foscarneti kasutamise siirdamisjärgses perioodil äärmiselt komplitseerituks ning selle kasutamine võib viia patsiendi elule ohtlike komplikatsioonide tekkeni. Tsidofoviir ei ole Eesti haigekassa poolt rahastatav ja seega ka Eestis kasutatav.

Maribaviir on uue toimemehhanismiga antiviraalne ravim, mis inhibeerib UL97 proteiini kinaasi ja sellega omab mitmed erinevaid ründepunkte kogu CMV elutsükli jooksul. Rünates ühte peamist CMV ensüümi inhibeerib maribaviir viiruse replikatsiooni, enkapsulatsiooni ja viiruskaplite väljumist nakatatud raku rakutuumast.



Maribavir toimib

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Käesolevas taotluses refereeritakse antud näidustuse registratsiooni aluseks oleva uuringu TAK-620-303 (SOLSTICE) (registreerimisnumber ClinicalTrials.gov NCT02931539) konverentsiettekannet¹ ja ClinicalTrials.gov veebilehel avaldatud uuringutulemusi. Uuringu publikatsiooni on oodata lähiajal, kohe selle avaldamise järgselt edastame selle haigekassale.

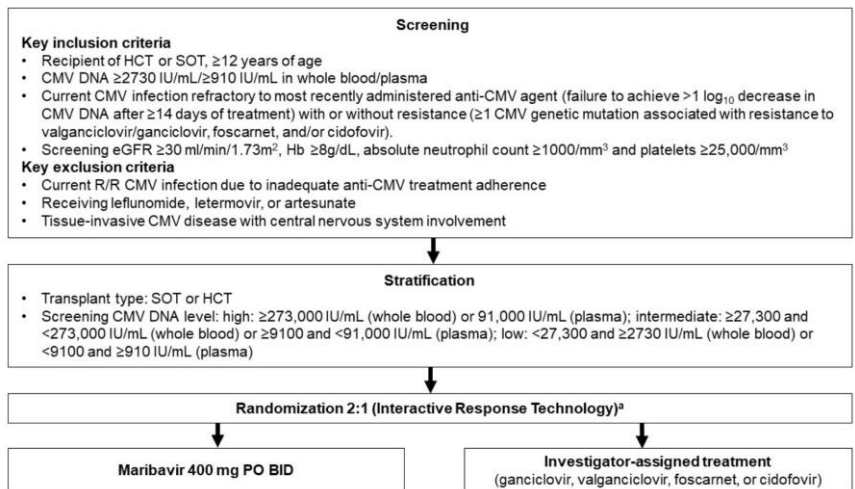
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

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.

Patsiendid, kellele on teostatud vereloome tüvirakkude või elundisiirdamine, kellel oli dokumenteeritud CMV vireemia (≥ 2730 IU/ml mõõdetuna verest või ≥ 910 IU/ml mõõdetuna plasmast) ja kes olid refraktaarsed viimati manustatud CMV vastasele ravile. Refraktaarsus oli defineeritud kui $>1 \log_{10}$ CMV vireemia alanemise mittesaavutamine 14-päevase või pikema raviperioodi jooksul (val)gantsikloviiri, foscarneti või tsidofoviiriga

Uuritavad randomiseeriti vahekorras 2:1 maribaviiri või uurija poolt määratud ravi rühma (kontrollrühm). Uurija poolt määratud ravi oli kas (val)gantsikloviir, foscarnet või tsidofoviir.



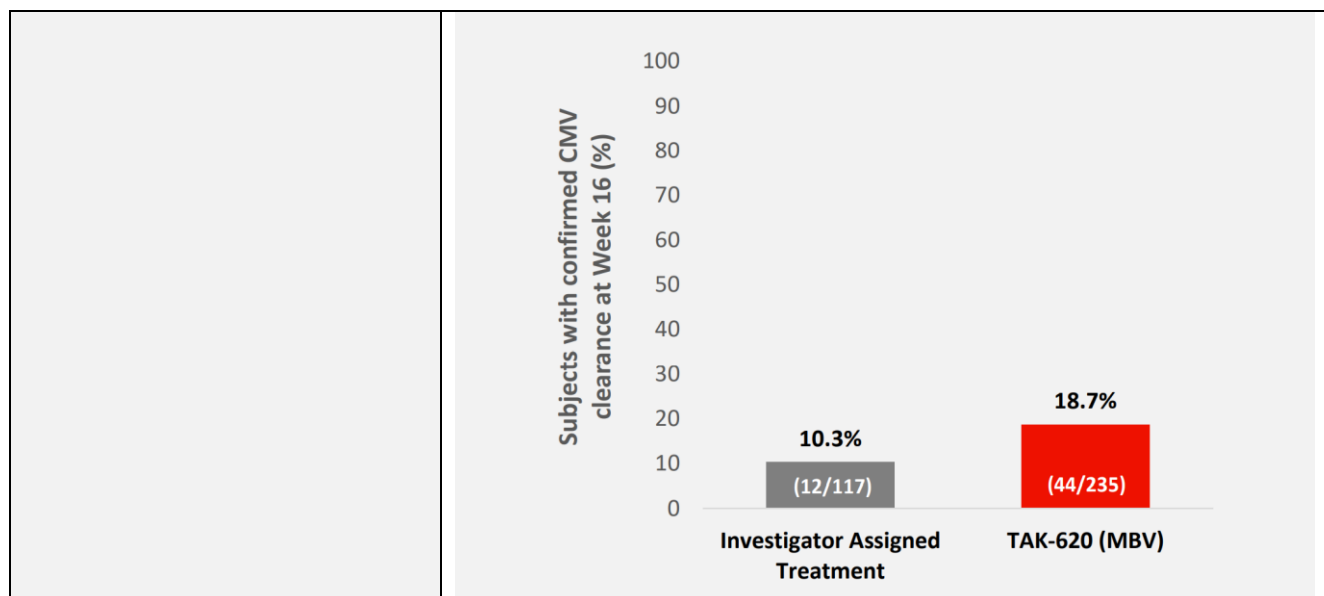
Kokku randomiseeriti 415 uuritavat, kellest 235 maribaviiri rühma ja 117 kontrollrühma. Kontrollrühmas kasutati 48,3% juhtudest (val)gantsikloviiri, 40,5% juhtudest foscarneti ja 5,2% juhtudest tsidofoviiri.

Population	IAT N (%)	TAK-620 (maribavir) N (%)
Enrolled		415
Randomized	117 (100)	235 (100)
Safety Set ^a	116 (99.1)	234 (99.6)
Anti-CMV drug selected for investigator assigned treatment ^b		
Valganciclovir/Ganciclovir	56 (48.3)	NA
Foscarnet	47 (40.5)	NA
Cidofovir	6 (5.2)	NA
Completed 8 weeks of study assigned treatment	37 (31.6)	183 (77.9)
Discontinued treatment early	79 (67.5)	51 (21.7)
Patients entering the rescue arm (rescue set) ^c	22 (18.8)	NA

3.-7.- ravinädalal võisid kontrollrühma patsiendid hakata saama marbaviiri seni kasutatud ravimi ebaefektiivsuse või talumatuse puhul, seda võimalust kasutati 18,8% kontrollrühma patsientidest.

	Characteristic	IAT (N = 117)	TAK 620 (N = 235)
	Transplant type, n (%)		
	SOT	69 (59.0)	142 (60.4)
	HSCT	48 (41.0)	93 (39.6)
	Baseline CMV DNA levels category as reported by central laboratory, %		
	Low (<9,100 IU/mL in plasma)		67.6
	Intermediate (≥9,100 IU/mL and <91,000 IU/mL in plasma)		26.4
	High (≥91,000 IU/mL in plasma)		6.0
	Characteristics of those patients who received allogeneic HSCT^a, n (%)	140 (99.3)	
	Donor source, n (%)		
	Unrelated donor	85 (60.7)	
	Preparative conditioning regimen, n (%)		
	Myeloablative	63 (45.0)	
	Uuritavatest umbes 60% juhtudest oli teostatud elundisiirdamine ja umbes 40% vereloome tüvirakkude siirdamine. Jaotus siirdamise tüübi järgi uuringuravimi ja kontrollrühma vahel oli võrdne.		
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Maribavir 400 mg x 2 päevas p.o, ravi kestvus 8 nädalat.		
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	(Val)gantsikloviir, foskarnet või tsidofoviir vastavalt konkreetse ravimi manustamisviisile ja annustamisele. Ravi kestvus 8 nädalat.		
4.2.4 Uuringu pikkus	8-nädalane raviperiood, millele järgnes 12-nädalane jälgimisperiood.		
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	CMV vireemia taandumine (plasma CMV DNA <137 IU/ml kahes järgnevas analüüsis, mis on teostatud >5 päevase vahega) 8. nädala lõpuks.		
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Uuringuravimi rühmas taandus CMV vireemia 55,7% juhtudest versus 23,9% juhtudest kontrollrühmas. Uuringuravimi rühmas oli tulemus sarnane sõltumata siirdamise tüübist (elundisiirdamine/vereloome tüvirakkude siirdamine), kontrollrühmas saavutati CMV vireemia taandumine elundisiirdamise järgselt 26,1% juhtudest ja vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt 20,8% juhtudest. Uuringuravimi rühmas taandus CMV vireemia paremini nendel patsientidel, kellel algne CMV DNA hulk oli madal (62,1%), kui keskmise/kõrge algtasemega patsientidel (43,9%), kontrollrühmas oli erinevus minimaalne (24,7 versus 21,9%).		

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>CMV Viremia Clearance Response Overall</th> <th>IAT (N = 117)</th> <th>TAK-620 (N = 235)</th> <th>Adjusted Difference % (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Transplant type, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HCT</td> <td>20.8</td> <td>55.9</td> <td>36.1 (20.9, 51.4)</td> </tr> <tr> <td>SOT</td> <td>26.1</td> <td>55.6</td> <td>30.5 (17.3, 43.6)</td> </tr> <tr> <td>Study drug assignment*, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maribavir</td> <td></td> <td>55.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Valganciclovir/Ganciclovir</td> <td>26.8</td> <td></td> <td>31.7 (18.6, 44.8)</td> </tr> <tr> <td>Foscarnet</td> <td>19.1</td> <td></td> <td>36.4 (23.4, 49.4)</td> </tr> <tr> <td>Baseline CMV DNA levels category as reported by central laboratory, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Low (<9,100 IU/mL in plasma)</td> <td>24.7</td> <td>62.1</td> <td>37.4 (25.4, 49.4)</td> </tr> <tr> <td>Intermediate/ High (≥9,100 IU/mL and <91,000 IU/mL in plasma/ ≥91,000 IU/mL in plasma)</td> <td>21.9</td> <td>43.9</td> <td>21.8 (3.9, 39.7)</td> </tr> </tbody> </table>	CMV Viremia Clearance Response Overall	IAT (N = 117)	TAK-620 (N = 235)	Adjusted Difference % (95% CI)	Transplant type, %				HCT	20.8	55.9	36.1 (20.9, 51.4)	SOT	26.1	55.6	30.5 (17.3, 43.6)	Study drug assignment*, %				Maribavir		55.7		Valganciclovir/Ganciclovir	26.8		31.7 (18.6, 44.8)	Foscarnet	19.1		36.4 (23.4, 49.4)	Baseline CMV DNA levels category as reported by central laboratory, %				Low (<9,100 IU/mL in plasma)	24.7	62.1	37.4 (25.4, 49.4)	Intermediate/ High (≥9,100 IU/mL and <91,000 IU/mL in plasma/ ≥91,000 IU/mL in plasma)	21.9	43.9	21.8 (3.9, 39.7)
CMV Viremia Clearance Response Overall	IAT (N = 117)	TAK-620 (N = 235)	Adjusted Difference % (95% CI)																																										
Transplant type, %																																													
HCT	20.8	55.9	36.1 (20.9, 51.4)																																										
SOT	26.1	55.6	30.5 (17.3, 43.6)																																										
Study drug assignment*, %																																													
Maribavir		55.7																																											
Valganciclovir/Ganciclovir	26.8		31.7 (18.6, 44.8)																																										
Foscarnet	19.1		36.4 (23.4, 49.4)																																										
Baseline CMV DNA levels category as reported by central laboratory, %																																													
Low (<9,100 IU/mL in plasma)	24.7	62.1	37.4 (25.4, 49.4)																																										
Intermediate/ High (≥9,100 IU/mL and <91,000 IU/mL in plasma/ ≥91,000 IU/mL in plasma)	21.9	43.9	21.8 (3.9, 39.7)																																										
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sümptomitega patsientidel: CMV vireemia taandumine + CMV haiguse (vereloome tüvirakkude siirdamine) või CMV sündroomi (elundite siirdamine) sümptomite kontroll 8. ravinädala lõpuks ning ravitulemuse püsimine 16. nädala lõpuks. • Asümptomaatilisel patsientidel: CMV haiguse (vereloome tüvirakkude siirdamine) või CMV sündroomi (elundite siirdamine) sümptomite mittetekkimine ning ravitulemuse püsimine 16. nädala lõpuks. 																																												
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>16. ravinädalaks püsis saavutatud CMV vireemia taandumine + CMV haiguse või CMV sündroomi sümptomite kontroll uuringurühmas 18,7% patsientidest ning 10,3% kontrollrühma patsientidest.</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.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta																																					
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus																																					
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus																																				
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Pea-aegu kõikidel patsientidel nii uuritava ravimi rühmas kui kontrollrühmas esines vähemalt üks ravist tulenev kõrvaltoime.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Number (%) of patients</th> <th>MBV (n=234)</th> <th>IAT (n=116)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any TEAE</td> <td>228 (97.4)</td> <td>106 (91.4)</td> </tr> <tr> <td>Any serious TEAE</td> <td>90 (38.5)</td> <td>43 (37.1)</td> </tr> <tr> <td>TEAEs leading to study drug discontinuation</td> <td>31 (13.2)</td> <td>37 (31.9)</td> </tr> <tr> <td>Serious TEAEs leading to study drug discontinuation</td> <td>20 (8.5)</td> <td>17 (14.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Number of patients who received the treatment: MBV n=234; IAT n=116; val/ganciclovir n=56; foscarnet n=47; cidofovir n=6. Rate of neutropenia (TEAE/Tx-related TEAE, % pts): 9.4%/1.7% MBV; 22.4%/13.8% IAT; 33.9%/25.0% val/ganciclovir; 14.9%/4.3% foscarnet; 0%/0%, cidofovir. Rate of acute kidney injury (TEAE/Tx-related TEAE, %pts): 8.5%/1.7% MBV; 9.5%/7.8% IAT; 1.8%/0% val/ganciclovir; 21.3%/19.1% foscarnet; 0%/0%, cidofovir. IAT, Investigator-Assigned Antiviral Therapy; MBV, maribavir; TEAE, treatment-emergent adverse event (on treatment period included treatment period plus 7 days after last dose of treatment or 21 days for cidofovir).</p>	Number (%) of patients	MBV (n=234)	IAT (n=116)	Any TEAE	228 (97.4)	106 (91.4)	Any serious TEAE	90 (38.5)	43 (37.1)	TEAEs leading to study drug discontinuation	31 (13.2)	37 (31.9)	Serious TEAEs leading to study drug discontinuation	20 (8.5)	17 (14.7)																					
Number (%) of patients		MBV (n=234)	IAT (n=116)																																		
Any TEAE		228 (97.4)	106 (91.4)																																		
Any serious TEAE		90 (38.5)	43 (37.1)																																		
TEAEs leading to study drug discontinuation	31 (13.2)	37 (31.9)																																			
Serious TEAEs leading to study drug discontinuation	20 (8.5)	17 (14.7)																																			
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)																																					
Masked kõrvaltoimed																																					
Võimalikud tüsistused																																					
	<p>Uringuravimi puhul olid sagedasemateks kõrvaltoimeteks maitse muutused, iiveldus, kõhulahtisus ja iiveldus.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Maribavir (n=234)</th> <th>IAT (n=116)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any TEAE</td> <td>228 (97.4%)</td> <td>106 (91.4%)</td> </tr> <tr> <td>Dysgeusia</td> <td>87 (37.2%)</td> <td>4 (3.4%)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>50 (21.4%)</td> <td>25 (21.6%)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>44 (18.8%)</td> <td>24 (20.7%)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>33 (14.1%)</td> <td>19 (16.4%)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>29 (12.4%)</td> <td>14 (12.1%)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>28 (12.0%)</td> <td>10 (8.6%)</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>24 (10.3%)</td> <td>17 (14.7%)</td> </tr> <tr> <td>CMV viraemia</td> <td>24 (10.3%)</td> <td>6 (5.2%)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>22 (9.4%)</td> <td>26 (22.4%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>19 (8.1%)</td> <td>15 (12.9%)</td> </tr> </tbody> </table>		Maribavir (n=234)	IAT (n=116)	Any TEAE	228 (97.4%)	106 (91.4%)	Dysgeusia	87 (37.2%)	4 (3.4%)	Nausea	50 (21.4%)	25 (21.6%)	Diarrhea	44 (18.8%)	24 (20.7%)	Vomiting	33 (14.1%)	19 (16.4%)	Anemia	29 (12.4%)	14 (12.1%)	Fatigue	28 (12.0%)	10 (8.6%)	Pyrexia	24 (10.3%)	17 (14.7%)	CMV viraemia	24 (10.3%)	6 (5.2%)	Neutropenia	22 (9.4%)	26 (22.4%)	Headache	19 (8.1%)	15 (12.9%)
	Maribavir (n=234)	IAT (n=116)																																			
Any TEAE	228 (97.4%)	106 (91.4%)																																			
Dysgeusia	87 (37.2%)	4 (3.4%)																																			
Nausea	50 (21.4%)	25 (21.6%)																																			
Diarrhea	44 (18.8%)	24 (20.7%)																																			
Vomiting	33 (14.1%)	19 (16.4%)																																			
Anemia	29 (12.4%)	14 (12.1%)																																			
Fatigue	28 (12.0%)	10 (8.6%)																																			
Pyrexia	24 (10.3%)	17 (14.7%)																																			
CMV viraemia	24 (10.3%)	6 (5.2%)																																			
Neutropenia	22 (9.4%)	26 (22.4%)																																			
Headache	19 (8.1%)	15 (12.9%)																																			
	Siirdamise kontekstis olulisi (neutropeenia ja neerufunktsiooni langus)																																				

kõrvaltoimeid oli maribaviri rühmas oluliselt vähem võrreldes kontrollrühmaga: neutropeeniat 1,7% juhtudest versus 13,8% juhtudest ning neerufunktsiooni langust 1,7% juhtudest versus 12,9% juhtudest. Neutropeenia ja trombotsütopeenia on kõige olulisem ja kasutamist limiteeriv kõrvaltoime (val)gantsikloviri puhul ning neerufunktsiooni langus foskarneti puhul.

Treatment-related TEAEs	Maribavir (n=234)	IAT (n=116)
Any related TEAE	141 (60.3%)	57 (49.1%)
Blood and lymphatic system disorders	7 (3.0%)	25 (21.6%)
Neutropenia	4 (1.7%)	16 (13.8%)
Gastrointestinal disorders	37 (15.8%)	15 (12.9%)
Nervous system disorders	104 (44.4%)	9 (7.8%)
Dysgeusia	84 (35.9%)	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders	4 (1.7%)	15 (12.9%)

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Reeglina tekib siirdamisjärgne CMV vireemia isoleerituna väga harvadel juhtudel, enamasti kaasuvad CMV vireemiaga või eelnevad CMV vireemiale muud siirdamisjärgsed olulised komplikatsioonid- äratõukereaktsioon, transplantaat peremehe vastane haigus, neutropeenia, sepsis, siirdamisjärgsed lümfoproliferatiivsed haigused, mistõttu väga raske on välja tuua spetsiifiliselt vaid CMV vireemia kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi.

(Val)gantsikloviiri kõige olulisem kõrvaltoime on neutropeenia, mis soodustab bakteriaalsete ja seeninfektsioonide teket niigi juba immuunsupresseeritud patsiendil ning võib halvematel juhtudel viia eluohtliku sepsise ja intensiivravi vajaduse tekkeni. Foskarneti kliiniliselt kõige olulisemaks kõrvaltoimeks on neerufunktsiooni langus ning elektrolüütide tasakaaluhäired patsientidel, kellel juba eelnevalt on erinevatel põhjustel tegemist olulise neerufunktsiooni langusega, mistõttu reeglina tuleb neil annust kohandada vastavalt neerude filtratsioonivõimele ning rakendada infusioon- ja diureetilist ravi ning korrigeerida ravimi poolt tekitatud elektrolüütide tasakaaluhäireid. Maribaviiri puhul tekkis neutropeeniat ja neerufunktsiooni langust haruharva.

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.

5. Tõendus põhise 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.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>

<i>kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>		
1. Tervishoiuteenused	Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika, ennetav ravi ja ravi toimeainega gantsikloviir, 500 mg 481R	
2. Tervishoiuteenused	Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika, ennetav ravi ja ravi toimeainega valgantsikloviir, 450 mg 482R	
3. Tervishoiuteenused	Tsütomegaloviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi foskarnetiga 6000 mg 483R	

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 soovitude aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation	2018	Mainitakse põgusalt kui arendamisel olevat ravimit.	
		Käsitus on elundispetsiifiline ning sõltuv doonori/retsiipiendi CMV staatusest. Ennetava ravi esmavalik valgantsiklovir.	
Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 ECIL 7.	2019	Mainitakse põgusalt kui arendamisel olevat ravimit.	
		Ennetava ravi esmavalik (val)gantsiklovir või foskarnet, teine valik tulenevalt esmavaikust samuti (val)gantsiklovir või foskarnet.	

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste 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.

Maribaviir on efektiivsem ja vähemate kõrvaltoimetega kui praegu kasutatavad (val)gantsikloviir ja

foskarnet.

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.

Suukaudne ravim 400 mg (kaks 200 mg tabletti) x 2 päevas koos toiduga või ilma. Ravi kestvus 8 nädalat.

Tabletid võib võtta tervelt või need purustada ja manustada nasogastraalsondi või orogastraalsondi kaudu.

Eakatel patsientidel, neerufunktsiooni langusega patsientidel ega maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

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

Piirkondlik haigla

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

Statsionaarne või ambulatoorne

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Hematoloogia, kardioloogia, pulmonoloogia, nefroloogia, üldkirurgia, gastroenteroloogia, intensiivravi

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Ei ole kohaldatav

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).

Ei ole vajalik

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.

Teenuse osutajal on valmisolek teenuse osutamiseks

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei ole
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 ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Sõltub, kas teenuse kood arvestatakse päevaannuse kohta (800 mg) või tableti suuruse kohta (200 mg).	
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	6		
2. aasta	6		
3. aasta	6		
4. aasta	6		
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>Prognoos põhineb foskarneti kui senise teise valiku ravimi kasutamise analüüsil Tartu Ülikooli Kliinikumis aastatel 2015- 2020.</p> <p>6 aasta jooksul kasutati foskarnetti CMV vireemia ennetavaks raviks 40 juhul ehk keskmiselt 6 juhul aastas. Kõikidel juhtudel oli tegemist patsientidega, kellel oli eelnevalt teostatud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. Sellest 40 juhust 16 juhtu langesid kahe patsiendi arvele, ühel juhul vajab patsient ravi foskarnetiga 9 erineval korral ja teisel juhul 7 korral. Korduvat ravi vajasisid veel 2 patsienti, üks neis 3-1, teine 2-1 korral.</p> <p>Keskmine teenuste arv raviarvel oli 19 (3- 59).</p> <p>38 juhul oli foskarneti kasutamise põhjuseks kas (val)gantsikloviirravi kõrvaltoimena või juba eelnevalt muudel põhjustel tekkinud neutropeenia ja/või trombotsütopeenia, kahel juhul aga resistentsus (val)gantsikloviirile.</p>			

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

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Teenuse lisandumine ei too iseenesest kaasa ühegi teise teenuse lisandumist
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>	-
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>	Väheneb teenuste 481R, 482R ja 483R kasutamine
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?	0%
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel</i>	Taotletav teenus iseenesest ei too kaasa samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt kasutatavaid tervishoiuteenuseid (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimeid, ja meditsiiniseadmed.

<i>muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (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>	-
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>	Ei ole kohaldatav
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia 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“

Ravimi maksumuse esitab müügiloa hoidja.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa 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 hindamiseks⁹, 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.

⁸ Vabariigi Valitsuse määruse "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"

⁹ Kättesaadav:

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

Tervishoiuokonomilise analüüsi esitab müügiloa hoidja.		
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>
NICE	Oodatavalt sept 2022	
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	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</i>	Ei ole

ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
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>	

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 paber kandjal koopiad.

1. Francisco M. Marty et al. LBA2 - A Phase 3 Randomized Study of Maribavir (MBV) Versus Investigator-Assigned Antiviral Therapy (IAT) for the Treatment (Tx) of Refractory/Resistant (R/R) Cytomegalovirus (CMV) Infection in Hematopoietic Cell Transplant (HCT) or Solid Organ Transplant (SOT) Recipients
- 2.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ain Kaare
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>	