

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 Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel: 7319563 Faks: 7319503
1.4 Taotleja e-posti aadress	kadri.saks@lastehaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	KADRI SAKS
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	kadri.saks@lastehaigla.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>	395R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, üks ravipäev
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input 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	

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

<input checked="" 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 muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁷
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>
Blinatumomabi kasutamise laiendamine ka lapspatssientidele

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> 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.	Blinatumomab on bispetsiifiline CD/3CD19 positiivsetele T-rakkudele suunatud antiikeha, mille kasutamise näidustuseks lastel on: <ul style="list-style-type: none"> - pre-B rakuline äge lümfoblastleukeemia esimeses või teises täielikus remissioonis, kui minimaalne residuaalne haigus (MRD) on 0,1% või rohkem - Retsidiveerunud või refraktiivne äge lümfoblastleukeemia
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C91.0
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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 ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Äge lümfoblastleukeemia on kõige sagedamini esinev pahaloomuline haigus lastel. Äge lümfoblastleukeemia on heterogeenne haigus, mille sagedaseim alavorm on B-rakuline vorm (85%) CD19 markeri avaldumisega kasvajarakkudel. Eestis haigestub igal aastal ägedasse lümfoblastleukeemiasse viimase 10 aasta andmete põhjal keskmiselt 6 last aastas. Ägeda lümfoblastleukeemia elulemus on kaasaegsete raviprotokollidega > 90%. Risk ravi ebaõnnestumiseks on 3-5 korda kõrgem nendel lapsel, kellel on induktsioonravi lõpul või hiljem ravi käigus minimaalse residuaalse haiguse osakaal 0,01% või kõrgem, kui lastel, kellel on minimaalse residuaalse haiguse osakaal alla 0,01%. Äge lümfoblastleukeemia relaps tekib 10-15% lastest ning haiguse prognoos peale relapsi teket on oluliselt halvem – kui relaps tekib peale ravi lõppu, siis on haigusest tervenemise võimalus 50%, Ravi ajal tekkinud relapsi korral on võimalus tervistumisele 20-30%. Uuringutes on näidatud, et relapseerunud haiguse korral on kasvajarakkudes tekkinud mutatsioonid, mille tõttu on rakud konventsionaalsele keemiaravile vähem tundlikud. Ägeda lümfoblastleukeemia relapsi korral on potentsiaalseks tervistavaks ravivõimaluseks hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine. Kui patsiendil on tekkinud 2 või rohkem haiguse relapsi on prognoos tervistumisele väga halb ka intensiivse kemoterapia ja tüvirakkude siirdamisega.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Otsing teostati Pubmed andmebaasist kasutades MESH termineid:

((("blinatumomab" [Supplementary Concept]) AND "Child"[Mesh]) AND "Child, Preschool"[Mesh]) AND "Adolescent"[Mesh]) AND "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]

Kokku leiti 6 otsingukriteeriumitele vastavalt tulemust, neist 1 arvati välja täiskasvanute patsientide osalemise tõttu uuringus.

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.

Vt allolev tabel.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud

ravi/teenuse kirjeldus	
4.2.4 Uuringu pikkus	
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

4.2 Tervishoiute enuse tõenduspõhi suse andmed ravi tulemuslikku se kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüs ide alusel	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). doi:10.1038/s41408-018-0117-0	Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.	Zeng Y, Katsanis E. Potential niche indications for blinatumomab as a bridge to hematopoietic cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2017;52(12):1671-1673. doi:10.1038/bmt.2017.186	Schlegel P, Lang P, Zugmaier G, et al. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. <i>Haematologica.</i> 2014;99(7):1212-1219. doi:10.3324/haematol.2013.100073
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugrup pide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomu sus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Uuringusse kaasati 70 ≤ 18 aasta vanust last 26 ravikeskusest Euroopas ja Ameerika Ühendriikides, kellel oli diagnoositud relapseerunud/refraktoorne B-rakuline ALL ja kellel esines luuüdis >25% blaste peale induktsioonravi, kellel esines vähemalt 2. relaps või kellel tekkis relaps peale hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist. 55% uuringusse haaratud patsientidest oli ravirefraktoorne haigus, 57% oli varasemalt teostatud hematopoeetiliste	1. faasi uuringusse kaasati 49 patsienti ja 2. faasi uuringusse 44 < 18 aasta vanust patsienti.	Uuringusse kaasati 5 patsienti vanuses 2 kuni 20 aastat relapseerunud või refraktoorse ägeda lümfoblastleukeemiaga.	Uuringusse kaasati 9 patsienti vanuses 4-18 aastat, kellel oli diagnoositud hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise järgselt haiguse relaps.

	tüvirakkude siirdamine, 74,3% oli blastide osakaal luuüdis 50% või rohkem ja 14,3% esines MLL translokatsioon.			
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Kõik patsiendid sai 4-nädala jooksul püsiinfusioonina blinatumomabi. Iga ravitsükli vahe oli 2 nädalat. Esimese ravinädala jooksul oli ravimi doos 5 µg/m ² /päevas ja alates teisest nädalast 15 µg/m ² /päevas. Kõikide järgmiste ravitsüklike jooksul oli kõigi 4 nädala jooksul ravimi doos 15 µg/m ² /päevas.	1. faasi uuringus testiti blinatumomabi doosi 5, 15 ja 30 µg/m ² /päevas esimese 7 päeva jooksul ja edasi 30 µg/m ² /päevas. Peale soovitusliku doosi leidmist (järgjärgulise 5/15 30 µg/m ² /päevas), hinnati lisaks patsientidel farmakokineetilist ja ohutusprofiili enne 2. faasiga alustamist.	Kõik uuringusse kaasatud patsiendid said ravi blinatumomabiga püsiinfusioonina 15 µg/m ² /päevas) 28 päevaste tsüklitena.	Patsiendid said blinatumomabi püsiinfusioonina 5 või 15 µg/m ² /päevas 28 päeva, millele järgnes 7-14 päeva ravivaba perioodi. Kui haigus ravile ei reageerinud, tõsteti ravimi doosi või lisati keemiaravi tsükkel koos/ilma tüvirakkude stimuleerimiseta enne ravi jätkamist blinatumomabiga. Need patsiendid, kes ravile blinatumomabiga allusid, teostati lisaks veel üks ravitsükkel ravivastuse konsolideerimiseks. Molekulaarse remissiooni saavutanud haigetele teostati haploidentne hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus				
4.2.4 Uuringu pikkus	30. jaanuar, 2012 kuni 24. mai 2016.	30. jaanuar, 2012 kuni 24. mai 2016.	Aprill 2015 kuni November 2016.	August 2008 kuni detsember 2011.
4.2.5 Esmase tulemusnäita ja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	Üldine elulemus 24 kuud peale ravi blinatumomabiga või viimasel kontrollvisiidil.	1.faaasi uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks maksimaalne talutav doos ja 2. faasi uuringus täieliku remissiooni saavutamine.	Täieliku remissiooni saavutamine enne hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.	Täieliku remissiooni saavutamine.
4.2.6 Esmase tulemusnäita	Üldine 24 kuu elulemus oli 25%.	Toksilisuse andmete analüüsil leiti, et soovituslik ravimi doos uuringu 2.	Ravi näidustuseks blinatumomabiga oli ravirefraktoorne relaps, induktsioonravile	9 patsiendist 4 saavutasid täieliku remissiooni esimese ravitsükli käigus. 2 patsienti, kes olid 1.

ja tulemus		faasiks on 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{päevas}$. 27 patsienti ehk 39% (95% CI, 27% kuni 51%) saavutasid täieliku remissiooni 2 ravitsükli jooksul. 13 patsiendile teostati tüvirakkude siirdamine peale blinotumumabi poolt indutseeritud remissiooni.	mittealluv haigus, agressiivne seeninfektsioon. Kõikidel patsientidel saavutati blinatumomab raviga haiguse remissioon minimaalse residuaalse haiguse hindamisel (kas voolutsütomeetria või PCR alusel). Kõikidele patsientidele teostati hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine peale remissiooni saavutamist ning kõik haiged on 9-19 kuud peale siirdamist haigusest vabad.	ravitsükli le blinotumomabiga refraktaarsed, tehti leukeemia progressiooni vältimiseks keemiaravi ning seejärel saavutati täielik remissioon 2. blinatumomabi ravitsükli käigus.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Tüvirakkude siirdamine peale blinotumumabi kasutamist.	Farmakokineetika ja kõrvaltoimete esinemine.		
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	35,7% (n=25) patsientidest teostati hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine peale blinotumumabi kasutamist. Nende patsientide hulka kuulus 13 patsienti, kellel oli saavutatud täielik remissioon peale blinotumumabi kasutamist ja 12, kelle haigus blinotumumabile ei reageerinud. 12 blinotumumabile mitte reageerinud patsiendilt 6 oli tekkinud relaps peale eelnevat siirdamist ja 6 olid ravirefraktaarsed. Peale blinotumumabi kasutamist allus kõikide patsientide haigus kemoterapiale	Ravimi farmakokineetika uurimisel leiti, et blinatumomabil on praktiliselt lineaarne farmakokineetiline profiil. Tasakaalukontsentratsioon saavutati sama doosiga erinevates vanusegruppides ning sarnanes täiskasvanutel saadud kontsentratsiooniga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kehatemperatuuri tõus (80%), aneemia (41%), iiveldus (33%) ja peavalu (30%). 11% patsientidest tekkis tsütokiinide		

	ja tüvirakkude siirdamisele.	vabanemise sündroom ja 24% neuroloogilised/psühhiaatrilised kõrvaltoimed.	
--	------------------------------	---	--

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 ($\geq 1/10$)	Infektsioonid (bakteriaalsed, seen- ja viirusinfektsioonid) Febriilne neutropeenia Aneemia Neutropeenia Trombotsütopeenia Leukopeenia Tsütokiinide vabanemise sündroom Unetus Peavalu Värisemine Tahhükardia Hüpotensioon Köha Iiveldus Kõhulahtisus Oksendamine Kõhukinnisus Kõhuvalu Lööve Seljavalu Jäsemete valulikkus Palavik Külmavärinad Turse Maksaensüümide suurenemine Immuunoglobuliinide sisalduse langus Infusiooniga seotud reaktsioonid
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Sepsis Kopsupõletik Leukotsütoos Leukopeenia Ülitundlikkus Kasvaja lahustus-sündroom Segasus seisund

	Desorientatsioon Entsefalopaatia Kõnehalvatus Paresteesia Krambihood Kognitiivsed häired Mäluhäired Pearinglus Unisus Hüpoesteesia Kraniaalnärvide kahjustus Ataksia Hüpertensioon Õhetus Düspnoe Köha rögaeritusega Hingamispuudulikkus Vilistav hingamine Hüperbilirubineemia
Masked kõrvaltoimed	Pürektsia Febriilne neutropeenia Tsütokiinide vabanemise sündroom Sepsis Seadmega seotud nakkus Üleannustamine Krambid Hingamispuudulikkus Hüpoksia Kopsupõletik Hulgiorganpuudulikkus
Võimalikud tüsistused	
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>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.</i></p>	
<p>Võimalike komplikatsioonide ja kõrvaltoimete ravi sõltub spetsiifilisest tekkinud tüsistusest või kõrvaltoimest ning enamustel juhtudel ei saa ägeda leukeemia ravis tekkinud tüsistuste ja kasutatud ravi vahel üks- ühest seost luua. Kõikide võimalike situatsioonide kirjeldanime ei ole antud taotluse kontekstis võimalik.</p>	

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.

Ei ole kohaldatav

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Eestis puudub lastel ägeda lümfoblastleukeemia retsidiivi korral ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiiv.

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

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Alternatiiv puudub		
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 tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>			
1.			
2.			

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.

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.

Ravikuur blinatumomabiga koosneb induktsioon- ja konsolidatsioonravi tsüklitest.

Soovituslikud ravitsükli ja doosid positiivse minimaalse residuaalse haigusega B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia korral on:

Tsükkel 1

- Patsiendi kaal > 45 kg
 - Päev 1-28: 28 mcg/päevas
 - Päev 29-42: 14-päevane ravivaba intervall
- Patsiendi kaal < 45 kg
 - Päev 1-28: 15 mcg/m²/päev as (mitte üle 28 mcg/päevas)
 - Päev 29-42: 14-päevane ravivaba intervalli

Tsükkel 2

- Patsiendi kaal > 45 kg
 - Päev 1-28: 28 mcg/päevas
 - Päev 29-42: 14-päevane ravivaba intervall
- Patsiendi kaal < 45 kg
 - Päev 1-28: 15 mcg/m²/päev as (mitte üle 28 mcg/päevas)
 - Päev 29-42: 14-päevane ravivaba intervalli

Laste korral on soovitatav premedikatsioon deksametasooniga annuses 5 mg/m² (maksimaalne annus 20 mg) enne esimest ravimi doosi esimese ravitsükli ajal ja infusioon taasalustamise eelselt kui esimese ravitsükli jooksul on infusioon peatatud rohkem kui 4 tunniks.

Soovituslikud ravitsükli ja doosid relapseerunud või refraktiivse B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia korral koosneb 1 ravikuur 2 induktsioonravi tsüklit, millele järgneb 3 konsolidatsioonravi tsüklid ning kuni 4 järgnevat ravitsükli. Soovituslikud doosid:

Tsükkel 1

- Patsiendi kaal > 45 kg

- Päev 1-7: 9 mcg/päevas
- Päev 8-28: 28 mcg/päevas
- Päev 29-42: 14-päevane ravivaba intervall
- Patsiendi kaal < 45 kg
 - Päev 1-7: 5 mcg/m²/päevas (mitte üle 9 mcg/päevas)
 - Päev 8-28: 15 mcg/m²/päevas (mitte üle 28mcg/päevas)
 - Päev 29-42: 14-päevane ravivaba intervalli

Järgnevad ravitsükliid

- Patsiendi kaal > 45 kg
 - Päev 1-28: 28 mcg/päevas
 - Päev 29-42: 14-päevane ravivaba intervall
- Patsiendi kaal < 45 kg
 - Päev 1-28: 15 mcg/m²/päevas (mitte üle 28 mcg/päevas)
 - Päev 29-42: 14-päevane ravivaba intervalli

Blinatumomabi infusioonilahus manustatakse kuni 96 tunni jooksul konstantse voolukiirusega intravenoosse püsiinfusioonina, kasutades infusioonipumpa.

Blinatumomabi infusioonilahus tuleb manustada, kasutades infusioonisüsteemi, milles on steriilne mittepürogeensest ja madala valgusiduvusega materjalist 0,2-mikromeetrilise avaga süsteemisensifilter.

Raviannuse 9 µg/ööpäev või 28 µg/ööpäev manustamiseks peab patsiendile manustama kokku 240 ml blinatumomabi infusioonilahust, kasutades ühte neljast püsiinfusiooniirusest ja sellega seotud infusiooniajast:

infusiooniiruse 10 ml/h, infusiooniaeg 24 tundi

infusiooniiruse 5 ml/h, infusiooniaeg 48 tundi

infusiooniiruse 3,3 ml/h, infusiooniaeg 72 tundi

infusiooniiruse 2,5 ml/h, infusiooniaeg 96 tundi

Infusiooni kestuse peab määrama raviarst, arvestades infusioonikottide vahetamise sagedust. Manustatav blinatumomabi raviannus ei muutu.

Infusioonikotti tuleb vahetada vähemalt iga 96 tunni järel. Steriilsuse tagamiseks peab seda tegema tervishoiutöötaja.

Ravi alustamiseks on soovitatav patsient hospitaliseerida vähemalt esimese ravitsükli esimeseks 9 päevaks ning teise ravitsükli esimeseks 2 päevaks.

Kesknärvisüsteemi varasema või kaasuva, kliiniliselt olulise patoloogiaga (vt lõik 4.4) patsiendid on soovitatav hospitaliseerida vähemalt esimese ravitsükli 14 esimeseks päevaks. Teises ravitsükli soovitatakse hospitaliseerimist vähemalt 2 päevaks ja kliiniline otsus peab põhinema blinatumomabi talutavusel esimeses ravitsükli. Peab olema ettevaatlik, sest on täheldatud hilise algusega esimeste neuroloogiliste kõrvaltoimete teket teises ravitsükli.

Kõikide järgnevate ravitsükliite alustamisel ja taasalustamisel (nt kui ravi on katkestatud 4 tunniks või kauem) on soovitatav arstlik jälgimine või hospitaliseerimine.

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>	Piirkondlik haigla: Tartu Ülikooli Kliinikum või Tallinna Lastehaigla
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/onkoloogia
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 <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>	
Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.	
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>	
Tervishoiuteenuse osutajatel on olemas valmisolek taotletava teenuse kasutamiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
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 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (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	2	2
2. aasta	1	2	2
3. aasta	1	2	2
4. aasta	1	2	2
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>			
Arvestades, et viimase 10 aasta jooksul on äge lümfoblastleukeemia diagnoositud keskmiselt 6,5 lapsel aastas ja retsidiiv tekib 10-15% patsientidest, siis võib eeldada, et keskmiselt tekib retsidiiv ühel patsiendil aastas, kes võib vajada ravi blinatumomabiga. Kuna retsidiivi korral tehakse patsiendile kaks 28 päeva kestvat ravitsükli ja kuna iga ravitsükli vahele jääb 14-päevane ravivaba intervall, siis kokku on patsiendi kohta aastas maksimaalselt 2 blinatumomabi ravijuhtu.			
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	
Tallinna Lastehaigla	Hematoloogia	50%	
Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	50%	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

<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>Sisehaigused 2065</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>Sisehaigused 2065</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 teenus ei asenda ühtegi olemasolevat tervishoiuteenust, ei osaliselt ega täielikult.</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 on 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 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>Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin ära toodavad.</p>
<p>10.6 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</i></p>	

<i>selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Tegemist on lapspatsientidega, kes ei ole veel töövõimelisse ikka jõudnud.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetusetaslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetusetaslehel alternatiivse raviviisi korral?	

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus <i>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“</i>		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte <i>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.</i>		
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</i>

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ "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

		<i>gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
<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 sätestatut 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></p>		
<p>Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud.</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><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>	Puudub
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><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>	Puudub
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	Ei ole
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	Ei ole
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><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 paber kandjal koopiad.

Taotluse esitamise kuupäev	28.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Kadri Saks
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>	