

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 Infektsioonhaiguste Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Paldiski mnt 62, 10617 Tallinn, Estonia
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	esid@esid.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Piret Mitt
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Piret.Mitt@kliinikum.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Täiskasvanud patsientide <i>Clostridioides difficile</i> infektsiooni retsidiivide ravi ja ennetamine
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input 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)	

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

<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
<p>2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus</p> <p><i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i></p> <p>Taotluse eesmärgiks on uue ravimiteenuse lisamine loetellu, mille kasutuseks on <i>Clostridioides difficile</i> infektsiooni (CDI) retsidiivide ravi ja järgnevate retsidiivide ennetamine fidaksomitsiini ja bezlotoksumabiga.</p>

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<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! 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.</p>	<p>Täiskasvanud patsientide <i>Clostridioides difficile</i> infektsiooni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. esimese retsidiivi ravi fidaksomitsiiniga 2. teise ja vajadusel järgnevate retsidiivide ravi suukaudse vankomütsiini ja intravenoosse bezlotoksumabiga järgnevate retsidiivide ennetamiseks
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>A04.7</p>
<p>D3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> <p><i>Clostridioides difficile</i> on eoseid moodustav anaeroobne bakter. Infektsioon tekib nakatumisel toksiini produtseeriva <i>C. difficile</i> tüvega. CDI peamiseks riskifaktoriks on eelnev antibakteriaalne ravi. <i>C. difficile</i> on seotud 10–25% antibiootikumidega seotud kõhulahtisuse tekkega ja on peamine</p>	

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“

tervishoiutekkese kõhulahtisuse tekitaja.¹

Sümptomid võivad alata mõne päeva või mitme nädala jooksul pärast antibiootikumide võtmise alustamist. CDI kulgeb tavaliselt kõhulahtisuse, kõhuvalu, iivelduse ja isutusena. Harvematel juhtudel (<5%) võib haiguse kulg olla fulminantne (septiline šokk, iileus, toksiline megakoolon), millega kaasneb suur suremus (35-50%).¹

Raske kuluga CDI puhul esineb vähemalt üks järgmistest teguritest: palavik >38,5°C, väljendunud leukotsütoos, st leukotsüütide arv >15 x 10⁹/l ja kreatiniini tõus seerumis >50% algtasemest. Lisaks võivad esineda soolelingude laienemine, rasvkoe infiltratsioon, sooleseina paksenemine radioloogilisel uuringul.²

Raske-komplitseeritud CDI (fulminantne CDI) on määratletud ühe järgmise teguriga: hüpotensioon, septiline šokk, kõrgeenenud seerumi laktaadisisaldus, iileus, toksiline megakoolon, soole perforatsioon või mis tahes äkiline haiguse kulg (st patsiendi seisundi kiire halvenemine).²

CDI retsidiiviks nimetakse haiguse taasteket 8 nädala jooksul peale ravi lõppu. CDI retsidiiv tekib umbes 15-25% patsientidest peale ravi lõppu.² Patsientidel, kel tekib esimene retsidiiv, on suur risk ka järgnevat retsidiivide tekkeks. Korduvate retsidiivide tekkimise tõenäosus jääb 25-65% vahele kasvades iga järgneva retsidiivi episoodiga.³

Retsidiivi tekkest on enam ohustatud patsiendid, kes on vanemad kui 65 aastat; kellel on kaasuvad haigused; kes saavad jätkuvalt antibakteriaalset ravi ja kellel ei ole tekkinud haigestumise käigus antikehi *C. difficile* toksiini vastu (nt. immuunpuudulikkusega patsiendid); tervishoiutekkene CDI; raske kuluga CDI; hospitaliseerimine eelneva 3 kuu jooksul; ravi prootonpumba inhibiitoritega, CDI episood eelneva 6 kuu jooksul; samuti CDI, mille põhjustajaks on *C. difficile* ribotüübid 027, 078 või 244.²

Umbes 34% CDI retsidiiviga patsientidest vajab haiglaravi, 28% on haiguse kulg raske ja 4% fulminantne.⁴

Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) raporteeris 2016. aastal oma ülevaates 7711 CDI episoodi 20 riigis, millest 5756 (74,6%) olid tervishoiutekked. CDI avaldumuskordaja oli 2,9 episoodi 10000 voodipäeva kohta. CDI retsidiive registreeriti 7,9% ning raske-komplitseeritud kulgu 16,7% CDI juhtudest. Patsientide mediaanvanus oli 75 aastat.⁵

Eestis puuduvad riiklikud detailsed CDI haigestumuse andmed. Tartu Ülikooli Kliinikumis diagnoositi 2020. aastal 132 CDI juhtu vastavalt ECDC CDI järelevalve protokollile.⁶ CDI retsidiiv esines 17 patsiendil (13% kõikidest CDI juhtudest). Põhja-Eesti Regionaalhaiglas diagnoositi 2019. aastal 140 CDI juhtu ning retsidiiv tekkis 14 patsiendil (10%).

Eestis kasutatakse valdavalt CDI raviks kas suukaudset metronidasooli või vankomütsiini. Uuringud on näidanud, et CDI kliiniline paranemine metronidasooliga on halvem võrreldes vankomütsiiniga (n=555, 73% vs 81%).⁷ Seetõttu ei soovitata ravijuhendites enam CDI esmavaliku ravimina metronidasooli.^{2,8}

Uuringute alusel olid vankomütsiini ja fidaksoomütsiini ravitulemused esmase CDI ravis ühesugused, kuid fidaksoomütsiiniga ravi saanute hulgas oli oluliselt vähem CDI taasteket – 15% versus 25% ühe uuringu ja 13% versus 27% teise uuringu alusel.^{9,10}

Fidaksoomütsiini piiratud kättesaadavuse tingimustes (eelkõige kõrge hinna tõttu) annab *European*

Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ravijuhend soovitusel eelistada fidaksomitsiini vankomütsiinile kõrge CDI taastekke riskiga patsientidel.² CDI retsidiivi riskigruppi kuuluvad >65-aastased patsiendid, kellel on üks või enam järgnevat riskifaktorit:

1. tervishoiutekkene CDI
2. hospitaliseerimine eelneva 3 kuu jooksul
3. CDI episoodiga samaaegne antibakteriaalne ravi muu infektsiooni tõttu
4. ravi prootonpumba inhibiitoritega
5. CDI episood eelneva 6 kuu jooksul.

Fidaksomitsiini piiratud kättesaadavuse korral on lubatud ravi alustada teise valikuna ka vankomütsiiniga. Kui esmase episoodi ravi on alustatud vankomütsiiniga, siis esimese retsidiivi ravi on soovitatud teha fidaksomitsiiniga. Teise retsidiivi raviks on soovitatud vankomütsiin või fidaksomitsiin kombinatsioonis bezlotoksumabiga.² Bezlotoksumabi lisamine raviskeemi vähendas korduva CDI retsidiivi riski erinevate uuringute alusel 13% ja 19% võrra.¹¹ Mida varem alustatakse adekvaatset järgnevat retsidiivi ennetavat ravi, seda väiksema tõenäosusega retsidiivid tekivad.²

Fidaksomitsiin on makrotsükliilise klassi kuuluv antibiootikum. Fidaksomitsiin on bakteritsiidne ja inhibeerib RNA sünteesi bakteriaalse RNA polümeraasi kaudu. *In vitro* on kinnitunud fidaksomitsiinil *C. difficile* põhjustatud sporulatsiooni inhibeeriv toime. Kuna ravim toimib vaid lokaalselt (st seedetraktis), siis olulised koostoimed teiste ravimitega ei esine. Bezlotoksumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Bezlotoksumab seondub suure afiinsusega *C. difficile* B-toksiiniga ja neutraliseerib selle toime. Bezlotoksumab hoiab ära CDI retsidiivid, pakkudes passiivset immuunsust toksiinide suhtes, mis on toodetud persisteerivate või hiljuti omandatud *C. difficile* spooride ülekasvu poolt. Ravimil puuduvad olulised koostoimed teiste ravimitega, samuti ei ole annustamist tarvis kohandada maksa- ja neerupuudulikkuse korral. Ravimit ei saa kasutada rasedatel ja rinnaga toitvatel naistel, samuti ei ole uuringuid kasutamiseks <18 aastastel.

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).

Käesolevas taotluses refereeritakse antud näidustuse aluseks olevat juhust: *The guideline committee of the European Study Group on Clostridioides difficile, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults.*²

Lisaks kasutame siin vormil Euroopa Raviameti kinnitatud tooteinfot.

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

<p>4.2.1 A Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinplava-epar-product-information_et.pdf</p> <p>Bezlotoksumabi efektiivsust uuriti kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi uuringus (MODIFY I ja MODIFY II), kus 810 patsienti randomiseeriti saama bezlotoksumabi ja 803 patsienti platseebot.⁷ Uuringus lõpuni osalenud ja täieliku analüüsi valimisse (FAS, <i>full analysis set</i>) kaasatud patsientide arv oli bezlotoksumabi rühmas 781 ja platseeborühmas 773. Kõik patsiendid said samaaegselt CDI-vastast antibakteriaalset standardravi (SoC, <i>standard oral care</i>). Randomiseerimine stratifitseeriti uuringusse kaasamise hetkel kasutatud antibakteriaalse ravimi ja hospitaliseerimisstaatusel (haiglapatsient vs. ambulatoorne patsient). Täiskasvanud patsientidel oli kinnitatud CDI diagnoos, mis defineeriti kui kõhulahtisus (vedela konsistentsiga iste, mis vastab Bristol roojakaardi tüüpidele 5 kuni 7) vähemalt 3 korda 24 tunni või lühema aja jooksul ja toksigeense <i>C. difficile</i> suhtes positiivne rooja analüüs, mis oli võetud mitte rohkem kui 7 päeva enne uuringusse kaasamist.</p> <p>781 bezlotoksumabi ja 773 platseebot saanud patsiendi ravieelsed näitajad olid ravirühmade võrdluses üldiselt sarnased. Vanuse mediaan oli 65 aastat, 85% olid valgest rassist, 57% olid naissoost ja 68% olid hospitaliseeritud patsiendid. Sarnased olid ka suukaudset metronidasooli (48%) või suukaudset vankomütsiini (48%) saanud patsientide osakaalud ning vaid 4% said CDI antibakteriaalseks raviks fidaksomitsiini.</p>
<p>4.2.2 A Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Bezlotoksumab + standardravi grupi patsiendid said CDI raviks 10- kuni 14-päevase kuurina suukaudset antibakteriaalset ravi (metronidasool, vankomütsiin või fidaksomitsiin vastavalt uurija valikule). Suukaudset vankomütsiini või suukaudset fidaksomitsiini saanud patsiendid võisid olla saanud ka veenisest metronidasooli.</p> <p>Enne antibakteriaalse ravikuuri lõppu manustati ühekordse infusioonina bezlotoksumabi.</p>
<p>4.2.3 A Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo + standardravi grupi patsiendid said CDI raviks 10- kuni 14-päevase kuurina suukaudset antibakteriaalset ravi (metronidasool, vankomütsiin või fidaksomitsiin vastavalt uurija valikule). Suukaudset vankomütsiini või suukaudset fidaksomitsiini saanud patsiendid võisid olla saanud ka veenisest</p>

	metronidasooli. Enne antibakteriaalse ravikuuri lõppu manustati ühekordse infusioonina platseebot.																												
4.2.4 A Uuringu pikkus	Patsiente jälgiti 12 infusioonile järgnenud nädala jooksul. Bezlotoksumabi või platseebo infusiooni päev oli mediaanselt standardravi 3. päev.																												
4.2.5 A Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<i>C. difficile</i> retsiidiivi määr 12 infusioonijärgse nädala jooksul																												
4.2.6 A Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Tabel 2: CDI retsiidiivide määr 12 infusioonijärgse nädala jooksul (MODIFY I ja MODIFY II, kõigi andmete analüüs)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ZINPLAVA koos suukaudse standardravimiga[†] protsent (n/N)</th> <th>Platseebo koos suukaudse standardravimiga[†] protsent (n/N)</th> <th>Kohandatud erinevus (95% CI)[‡]</th> <th>p-väärtus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16,5 (129/781)</td> <td>26,6 (206/773)</td> <td>-10,0 (-14,0; -6,0)</td> <td>< 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>n = Patsientide arv, kes analüüsipopulatsioonist vastasid tulemusnäitaja tingimusele N = Analüüsipopulatsiooni kuuluvate patsientide arv [†] Kõigi andmete analüüs = kõigi randomiseeritud patsientide alarühm, kust arvatati välja järgmised patsiendid: (i) kes ei saanud uuringsuure infusiooni; (ii) kelle kohalikus laboris teostatud rooja analüüs ei olnud toksigeense <i>C. difficile</i> suhtes positiivne; (iii) kes ei saanud protokollis defineeritud standardravi 1 päeva jooksul enne või pärast infusiooni toimumist; (iv) mittevastavus heale kliinilisele tavale [‡] Suukaudse standardravi antibakteriaalne aine (metronidasool või vankomütsiin või fidaksoomitsiin) [§] Ühepoolne p-väärtus põhineb protokollis järgi stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodi (MODIFY I ja MODIFY II), suukaudse standardravi antibakteriaalsel ainel (metronidasool vs. vankomütsiin vs. fidaksoomitsiin) ja hospitaliseerimise staatusel (haigla- vs. ambulatoorne patsient)</p>	ZINPLAVA koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/N)	Platseebo koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/N)	Kohandatud erinevus (95% CI) [‡]	p-väärtus	16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001																				
ZINPLAVA koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/N)	Platseebo koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/N)	Kohandatud erinevus (95% CI) [‡]	p-väärtus																										
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001																										
4.2.7 A Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>CDI retsiidiivi määr 12 infusioonijärgse nädala jooksul riskiteguri alarühmade järgi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vanus >65 a. - viimase 6 kuu anamneesis vähemalt üks CDI episood - langenud immuunsus - raskekujuline CDI - CDI hüpervirulentne tüvi - CDI 027 ribotüüp 																												
4.2.8 A Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Tabel 3: CDI retsiidiivide määrad riskiteguri alarühmade järgi (MODIFY I ja MODIFY II, kõigi andmete analüüs)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Omadused uuringusse kaasamisel</th> <th>ZINPLAVA koos suukaudse standardravimiga[†] protsent (n/m)</th> <th>Platseebo koos suukaudse standardravimiga[†] protsent (n/m)</th> <th>Erinevus (95% CI)[‡]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vanus ≥ 65 aastat</td> <td>15,4 (60/390)</td> <td>31,4 (127/405)</td> <td>-16,0 (-21,7; -10,2)</td> </tr> <tr> <td>Viimase 6 kuu anamneesis vähemalt üks CDI episood</td> <td>25,0 (54/216)</td> <td>41,1 (90/219)</td> <td>-16,1 (-24,7; -7,3)</td> </tr> <tr> <td>Langenud immuunsus[§]</td> <td>14,6 (26/178)</td> <td>27,5 (42/153)</td> <td>-12,8 (-21,7; -4,1)</td> </tr> <tr> <td>Raskekujuline CDI[¶]</td> <td>10,7 (13/122)</td> <td>22,4 (28/125)</td> <td>-11,7 (-21,1; -2,5)</td> </tr> <tr> <td>Infitseeritud hüpervirulentse tüvega[¶]</td> <td>21,6 (22/102)</td> <td>32,2 (37/115)</td> <td>-10,6 (-22,1; 1,3)</td> </tr> <tr> <td>Infitseeritud 027 ribotüübiga</td> <td>23,6 (21/89)</td> <td>34,0 (34/100)</td> <td>-10,4 (-23,0; 2,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n = Patsientide arv, kes alarühmast vastasid tulemusnäitaja tingimusele m = Alarühma kuuluvate patsientide arv [†] Kõigi andmete analüüs = kõigi randomiseeritud patsientide alarühm, kust arvatati välja järgmised patsiendid: (i) kes ei saanud uuringsuure infusiooni; (ii) kelle kohalikus laboris teostatud rooja analüüs ei olnud toksigeense <i>C. difficile</i> suhtes positiivne; (iii) kes ei saanud protokollis defineeritud standardravi 1 päeva jooksul enne või pärast infusiooni toimumist [‡] Suukaudse standardravi antibakteriaalne aine (metronidasool või vankomütsiin või fidaksoomitsiin) [§] Põhineb stratifitseerimata Miettineni ja Nurminen meetodil [¶] Põhineb haigusseisundil või saadud ravimil, mis võivad põhjustada immunosupressiooni [¶] Zar[†] i skoor ≥ 2 [¶] Hüpervirulentsed tüved olid järgmised: ribotüüp 027, 078 või 244</p>	Omadused uuringusse kaasamisel	ZINPLAVA koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/m)	Platseebo koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/m)	Erinevus (95% CI) [‡]	Vanus ≥ 65 aastat	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)	Viimase 6 kuu anamneesis vähemalt üks CDI episood	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)	Langenud immuunsus [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)	Raskekujuline CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)	Infitseeritud hüpervirulentse tüvega [¶]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)	Infitseeritud 027 ribotüübiga	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)
Omadused uuringusse kaasamisel	ZINPLAVA koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/m)	Platseebo koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/m)	Erinevus (95% CI) [‡]																										
Vanus ≥ 65 aastat	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)																										
Viimase 6 kuu anamneesis vähemalt üks CDI episood	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)																										
Langenud immuunsus [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)																										
Raskekujuline CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)																										
Infitseeritud hüpervirulentse tüvega [¶]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)																										
Infitseeritud 027 ribotüübiga	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)																										

4.2.1 B Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p><i>Louie, T.J., et al., Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med, 2011. 364(5): p. 422-31</i></p> <p>Randomiseeritud kontrolluuringusse kaasati > 16-aastased CDI diagnoosiga (> 3 iste eelneva 24 tunni</p>
---	--

	<p>jooksul ja <i>C. difficile</i> toksiini leid väljaheitest) patsiendid. Patsientide kaasamise eelduseks oli eelneva CDI ravi puudumine või eelnev mitte enam kui 4 doosi metronidasooli või vankomütsiiniga 24 tunni jooksul. Uuringust arvati välja fulminantse CDI, toksilise megakooloniga, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsiendid, eelnevalt fidaksomütsiiniga ravitud patsiendid ning patsiendid kellel oli eelneva 3 kuu jooksul olnud rohkem kui 1 CDI episood. Uuringu ravigruppi kaasati 596 patsienti, neist 309 vankomütsiini ja 287 patsienti fidaksomütsiini gruppi.</p>
4.2.2 B Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Patsientidele manustati suukaudne CDI ravi iga 6 tunni järel: kas 200 mg (üks tablett) fidaksomütsiini 2 korda päevas (12 tunni järel) vaheldumisi platseeboga või 125 mg (üks tablett) vankomütsiini 4 korda päevas 10 päeva jooksul</p>
4.2.3 B Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>125 mg (üks tablett) vankomütsiini 4 korda päevas 10 päeva jooksul</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>30 päeva</p>
4.2.5 B Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p><i>C. difficile</i> infektsioonist paranemine raviperioodi (10 päeva) lõppedes</p>
4.2.6 B Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Olulist erinevust ravitulemuses ei leitud. Fidaksomütsiinigrupis oli see vastavalt 88 ja vankomütsiinigrupis 86%.</p>
4.2.7 B Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Haigestumus retsidiivi esimese 30 päeva jooksul pärast ravi</p>
4.2.8 B Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>CDI retsidiivi määr oli fidaksomütsiiniga ravitutel märkimisväärselt väiksem kui vankomütsiiniga ravitutel– 15% vs 25% (95% UI -16,6 kuni -2,9)</p>
4.2.1 C Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p><i>Cornely, O.A., et al., Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis, 2012. 12(4): p. 281-9. 168</i></p> <p>Randomiseeritud kontrolluuringusse kaasati >16-aastased CDI diagnoosiga (> 3 iste eelneva 24 tunni jooksul ja <i>C. difficile</i> toksiini leid väljaheitest) patsiendid. Patsientide kaasamise eelduseks oli eelneva CDI ravi puudumine või eelnev mitte enam kui 4 doosi metronidasooli või vankomütsiiniga 24 tunni jooksul.</p>

	Uuringust arvati välja fulminantse CDI, toksilise megakooloniga, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsiendid, eelnevalt fidaksomitsiiniga ravitud patsiendid ning patsiendid kellel oli eelneva 3 kuu jooksul olnud rohkem kui 1 CDI episood. Uuringu ravigruppi kaasati 509 patsienti, 257 neist sai ravi vankomütsiiniga ja 252 fidaksomitsiiniga
4.2.2 B Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Patsientidele manustati suukaudne CDI ravi iga 6 tunni järel: kas 200 mg (üks tablett) fidaksomitsiini 2 korda päevas (12 tunni järel) vaheldumisi platseeboga või 125 mg (üks tablett) vankomütsiini 4 korda päevas 10 päeva jooksul
4.2.3 B Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	125 mg (üks tablett) vankomütsiini 4 korda päevas 10 päeva jooksul
4.2.4 Uuringu pikkus	30 päeva
4.2.5 B Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<i>C. difficile</i> infektsioonist paranemine raviperioodi (10 päeva) lõppedes
4.2.6 B Esmase tulemusnäitaja tulemus	Olulist erinevust ravitulemuses ei leitud. Fidaksomitsiinigrupis oli see vastavalt 87,7 ja vankomütsiinigrupis 86,8%.
4.2.7 B Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Haigestumus retsidiivi esimese 30 päeva jooksul pärast ravi.
4.2.8 B Teiste tulemusnäitajate tulemused	CDI retsidiivi määr oli fidaksomitsiiniga ravitutel märkimisväärselt väiksem kui vankomütsiiniga ravitutel - 13% vs 27% [95% UI -21,4 kuni -6,8]).

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 ($\geq 1/10$)	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Bezlotoksumab ohutusprofiili hinnati kahes 3. faasi kliinilises uuringus. Sagedasemad kõrvaltoimed olid iiveldus, kõhulahtisus, pürektsia, peavalu, infusioonireaktsioonid.

	<p>Enamusel patsientidest, kellel esinesid infusioonispetsiifilised reaktsioonid, teatati reaktsioonidest, mis olid intensiivsusest kerged (78%) või mõõdukad (20%). Enamus reaktsioonidest lahenes 24 tunni jooksul pärast avaldumist.</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinplava-epar-product-information_et.pdf</p> <p>Fidaksomitsiin: oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus.</p> <p>www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dificlir-epar-product-information_et.pdf</p>
<p>Masked kõrvaltoimed</p>	<p>Bezlotoksumab: Kliinilistes uuringutes teatati tõsistest kõrvaltoimetest, mis esinesid 12 nädala jooksul pärast infusiooni 29%-l bezlotoksumabi saanud patsientidest ja 33%-l platseebot saanud patsientidest. Kõige sagedamini raporteeriti: CDI (4,7%), pneumoonia (2,0%), sepsis (1,8%), diarrhõa (1.6%) ja urotraktiinfektsioon (1,5%).</p> <p>www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zinplava-epar-public-assessment-report_en.pdf</p> <p>Lisainfo kõrvaltoimete kohta, mida Euroopa Raviameti tooteinfos ei ole välja toodud (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761046s000lbl.pdf): Südamepuudulikkusest teatati tõsise kõrvaltoimena 2,3% bezlotoksumabiga ravitud patsientidest ja 1,0% platseebot saanud patsientidest. Üks patsient katkestas bezlotoksumabi infusiooni ventrikulaarse tahhüarütmia tõttu, mis tekkis 30 minutit pärast infusiooni algust.</p> <p>Fidaksomitsiin: turuletulekujärgselt on teatatud ägedatest ülitundlikkusreaktsioonidest nagu angioödeem ja düspnoe (teadmata sagedus)</p> <p>www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dificlir-epar-product-information_et.pdf</p>
<p>Võimalikud tüsistused</p>	
<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>Nii bezlotoksumabi kui fidaksomitsiini sagedasemad kõrvaltoimed on reeglina iselahenevad. Ülitundlikkusreaktsiooni ja ventrikulaarse tahhüarütmia ravi toimub vastavalt algoritmidele.</p>	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <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>
Alternatiiv puudub	-	-

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>	
1 <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults.</i>	2021	(1) Esmane episood <i>For the initial episode of CDI we recommend fidaxomicin 200 mg twice daily for 10 days.</i>	<i>Strong (recommendation), Moderate (level of evidence)</i>
		(2) Esmane episood <i>When fidaxomicin is not available or feasible, oral vancomycin 125 mg four times daily for 10 days is a suitable alternative.</i>	<i>Strong, High</i>
		(3) Esimene retsidiiv <i>If the initial CDI episode was treated with vancomycin or metronidazole, then fidaxomicin 200 mg twice daily for 10 days is the preferred agent to treat a first CDI recurrence.</i>	<i>Strong, Low</i>
Soovituste tugevuse hindamine toimus GRADE-meetodil			

		(4) Esimene retsidiiv <i>If the initial CDI episode was treated with fidaxomicin, consider addition of bezlotoxumab (when available and feasible) to an oral SoC antibiotic treatment, i.e. vancomycin or fidaxomicin.</i>	<i>Addition to vancomycin: Weak, Moderate / Addition to fidaxomicin: good practice statement</i>
		(5) Korduv retsidiiv <i>Treatment options for a second or further CDI recurrence include bezlotoxumab in addition to SoC antibiotic treatment</i>	<i>Weak, Low</i>
2.			

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest 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.

Alternatiiv puudub

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.

Bezlotoxumabi manustatakse ühekordse intravenoosse infusioonina annuses 10 mg/kg.

Lahjendatud lahus manustatakse intravenoosselt 60 minuti jooksul läbi steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega (0,2 mikronit kuni 5 mikronit) integreeritud või lisatud filtri.

Bezlotoxumabi ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.

Lahjendatud lahust saab infundeerida tsentraalse tee või perifeerse kanüüli kaudu.

Fidaksomitsiini manustatakse suu kaudu. Soovitatav annus on 200 mg (üks tablett) kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel) 10 päeva vältel.

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, keskhaigla, üldhaigla või kohalik haigla, kus töötab infektsioonhaiguste kvalifikatsiooniga arst
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>	Kõik erialad
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>	Andmed puuduvad
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 väljaõppe vajadus ei ole vajalik.	
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>	
Teenuse osutajal on valmisolek teenuse osutamiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Bezlotoksumab – jah Fidaksomitsiin – jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Bezlotoksumab – 2017 Fidaksomitsiin – 2018
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Bezlotoksumab -1 haigusjuhtum 4 aastat tagasi Fidaksomitsiin – Tartu Ülikooli kliinikum: 2018 a. 1,5 originaalpakendit (tablett 200 mg 20 tükki); 2019 a. 0,5 originaalpakendit; 2020 a. 2 originaalpakendit)

	Lääne-Tallinna Keskhaigla 2019 ja 2020 a. 2. originaalpakendit Põhja-Eesti Regionaalhaigla 2020 ja 2021 a. 2 originaalpakendit
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Tartu Ülikooli Kliinikum Lääne-Tallinna Keskhaigla Põhja-Eesti Regionaalhaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole kohaldatav
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ravi saavutas eesmärgi

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	1		
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	Esmased retsidiivid 40/sh korduvad retsidiivid 8	1	40
2. aasta	40/8	1	40
3. aasta	40/8	1	40
4. aasta	40/8	1	40
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>Eestis puuduvad andmed CDI haigestumuse kohta kogu riigis. Seetõttu on siin esitatud haiglate tulemused, kes koguvad andmeid CDI haigestumuse kohta vastavalt <i>Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskuse</i> protokollile.⁶</p> <p>Põhja-Eesti Regionaalhaiglas diagnoositi 2019. aastal 140 CDI juhtu ja retsidiiv tekkis neist 14 juhul (10%).</p> <p>Tartu Ülikooli Kliinikumis diagnoositi 2020. aastal 132 CDI juhtu. CDI retsidiiv tekkis 17 patsiendil (13% kõikidest CDI juhtudest).</p> <p>Korduvaid retsidiive on TÜK ja PERH-s kokku olnud ca 8 juhtu aastas</p> <p>Lääne-Tallinna Keskhaiglas on ravitud CDI patsiente järgnevalt: 2015-15 patsienti; 2016-43; 2017-37; 2018-34; 2019-32; 2020-16. Kuue aasta jooksul on kahel patsiendil diagnoositud retsidiiv.</p> <p>Teistes keskaiglates võib eeldada, et juhtude arv on väiksem kui LTKH-s, mis teeb hinnanguliselt aastase CDI retsidiiviga juhtude arvuks kokku ca 40.</p> <p>Juhtude üldarvu järsku suurenemist ei ole ette näha, kuid seda võivad mõjutada haiglasisesed puhangud.</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel			

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

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 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>	Ei ole kohaldatav
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>	Ei asenda
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?	100 %
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</i>	Ei ole kohaldatav

<i>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>	Ei ole kohaldatav
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>	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?	Ei ole kohaldatav

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“

Bezlotoksumab - palun kontakteeruda tootja esindajaga Merck Sharp & Dohme OÜ

Fidaksomitsiin - ravimil puudub Eestis müügiluba, müügiloata ravimi kasutamiseks on teinud taotluse Eesti Infektsioonhaiguste Selts.

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

⁸ Vabariigi Valitsuse määruse⁸ „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 Kätesaadav:

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

<i>loetellu.</i>		
Bezlotoksumabi kasutamise farmakoökonomilise 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>
-	-	-
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda 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>		
-		

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>	Vähetoenäoline, sest ravi korraldab infektsioonhaiguste arst.
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>	Teoreetiline võimalus on, et fidaksoomitsiini ja bezlotoksumabi kasutatakse esmase CDI episoodi raviks
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</i>	puudub

<i>mõju.</i>	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks. Optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine.
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>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ravimiteenust on vaid lubatud kasutada haiglates, kus töötab infektsioonhaiguste kvalifikatsiooniga arst. 2. Fidaksomitsiin on näidustatud esmase retsidiivi raviks 3. Bezlotoksumab on näidustatud teise ja vajadusel järgnevate retsidiivide raviks. 4. Retsidiiv on defineeritud kui CDI episood, mis tekib 8 nädala jooksul peale eelmise CDI ravi lõppu 	

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 paberkandjal koopiad.

1. Guery B et al. *Clostridioides difficile: diagnosis and treatments*. *BMJ* 2019;366:14609
2. van Prehn J et al. *The guideline committee of the European Study Group on Clostridioides difficile, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults*. *Clinical Microbiology and Infection* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>.
3. Kelly CP. *Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection?* *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl. 6): 21–27
4. Sheitoyan-Pesant C et al. *Clinical and Healthcare Burden of Multiple Recurrences of Clostridium difficile Infection*. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):574-580.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Healthcare-associated infections: Clostridium difficile infections*. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *European Surveillance of Clostridioides (Clostridium) difficile infections*. Surveillance protocol version 2.4. Stockholm: ECDC; 2019
7. Johnson S et al. *Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials*. *Clin Infect Dis* 2014; 59(3):345-54
8. Johnson S et al. *Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults*. *Clin Infect Dis* 2021, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>
9. Louie TJ et al. *Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection*. *N Engl J Med* 2011;364(5):422-31.
10. Cornely OA et al. *Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in*

Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012;12(4):281-9.

11. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, Yacyshyn B, Kao D, Eves K, Ellison MC, Hanson ME, Guris D, Dorr MB. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. Clin Infect Dis. 2018 Aug 16;67(5):649-656. doi: 10.1093/cid/ciy171. PMID: 29538686; PMCID: PMC6093994

Taotluse esitamise kuupäev	07.12.2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Piret Mitt (allkirjastatud digitaalselt)
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>	