

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
1.3 Taotleja telefoninumber	7 319 562
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 <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	KNS lümfoomi immunokemoteraapia ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

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

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- 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
- 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

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

Taotletakse KNS (kesknärvisüsteemi) lümfoomi immuunokemoterapia ravikuuri kirjeldamist ning piirhinna arvutamist.

Senine mitte-Hodgkini lümfoomi keemiaravi teenuskood 308R ei kirjelda KNS lümfoomide ravi, mis oma lokaliseerimise tõttu erineb teise lokaliseerimisega lümfoomide ravist oluliselt nii kasutatavate ravimite kui ka nende annuste poolest.

KNS lümfoomi prognoos on olulistel halvem teise lokaliseerimisega lümfoomide prognoosist ning seetõttu on vajadus nende ravi kaasajastada. Praegune ravi põhineb kõrgdoosis metotreksaadil ja tsütarabiinil, aga nagu käesolevas taotluses edaspidi näha on parandab rituksimabi ja tiotepa lisamine nendele kahele ravimile oluliselt ravi tulemusi.

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.

KNS lümfoom

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

C81, C82, C83, C85

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“

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoom on harvaesinev mitte-Hodgkini lümfoomi ekstranodaalne vorm lokaliseerudes ajus, ajukelmetel, silmas ja/või seljaajus ilma süsteemse haaratuseta. KNS lümfoomid moodustavad 4-6% kõikidest ekstranodaalsetest lümfoomidest ja umbes 1% kõikidest lümfoomidest. 90- 95% juhtudest on tegemist diffuse B-suurrakklümfoomiga, teiste mitte-Hodgkini lümfoomide alatüüpide (Burkitt lümfoom, lümfoblastlümfoom, marginaaltsooni lümfoom, follikulaarne lümfoom, T-rakklümfoom) esinemissagedus on harv. Üliharvadel juhtudel võib tegemist olla ka Hodgkini lümfoomiga.

Tänapäevane KNS lümfoomi ravi sisaldab endas induktsiooni ja konsolidatsioonifaasi. Käeoleva taotluse sisuks on induktsioonraviks kasutatav immunokemoterapia.

Induktsioonifaas koosneb kõrge KNS biosaadavusega ravimitest nagu glükokortikoidsteroidid ja alküleerivad ravimid ning ravimitest, mis kõrgetes annustes on võimelised läbima hematentsefaalbarjääri nagu metotreksaat ja tsütarabiin. Enamuste tänapäeval KNS lümfoomide raviks kasutatavatest protokollidest põhinevad kõrgdoosis metotreksaadil ning tsütarabiinil, mistõttu on see ravimkombinatsioon refereeritavas uuringus võetud kontrollgrupiks ning uuringu eesmärgiks on uurida kuivõrd sellele kombinatsioonile rituksimabi ja tiotepa lisamine suurendab ravist saadavat kasu.

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 ingliskeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Käesolevas taotluses refereeritakse International Extranodal Lymphoma Study Group- 32 MATRix uuringut (registreerimisnumber ClinicalTrials.gov NCT01011920).

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Methotrexate-cytarabine (group A; n=75)</th> <th>Methotrexate-cytarabine plus rituximab (group B; n=69)</th> <th>Methotrexate-cytarabine plus rituximab and thiotepa (group C; n=75)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years</td> <td>58 (50–64)</td> <td>57 (53–63)</td> <td>57 (53–62)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>46 (61%)</td> <td>44 (64%)</td> <td>46 (61%)</td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>29 (39%)</td> <td>25 (36%)</td> <td>29 (39%)</td> </tr> <tr> <td>ECOG performance status score >1</td> <td>27 (36%)</td> <td>23 (33%)</td> <td>24 (32%)</td> </tr> <tr> <td>Increased serum lactate dehydrogenase concentration</td> <td>37 (49%)</td> <td>26 (38%)</td> <td>25 (33%)</td> </tr> <tr> <td>Deep lesions</td> <td>58 (77%)</td> <td>52 (75%)</td> <td>64 (85%)</td> </tr> <tr> <td>Increased cerebrospinal fluid protein*</td> <td>33/56 (59%)</td> <td>33/53 (62%)</td> <td>35/53 (66%)</td> </tr> <tr> <td>IELSG risk</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Low</td> <td>14 (19%)</td> <td>12 (17%)</td> <td>13 (17%)</td> </tr> <tr> <td> Intermediate</td> <td>47 (63%)</td> <td>44 (64%)</td> <td>47 (63%)</td> </tr> <tr> <td> High</td> <td>14 (19%)</td> <td>13 (19%)</td> <td>15 (20%)</td> </tr> <tr> <td>Intraocular disease†</td> <td>5 (7%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Meningeal involvement*</td> <td>11/56 (20%)</td> <td>10/53 (19%)</td> <td>13/53 (25%)</td> </tr> <tr> <td>Multiple lesions</td> <td>45 (60%)</td> <td>40 (58%)</td> <td>41 (55%)</td> </tr> <tr> <td>Histotype (diffuse large B-cell lymphoma)</td> <td>75 (100%)</td> <td>69 (100%)</td> <td>75 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are median (IQR) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. IELSG=International Extranodal Lymphoma Study Group. *Denominators are the number of assessed patients. †All patients with intraocular lymphoma had concomitant brain lesions.</p> <p>Table 1: Baseline characteristics</p>		Methotrexate-cytarabine (group A; n=75)	Methotrexate-cytarabine plus rituximab (group B; n=69)	Methotrexate-cytarabine plus rituximab and thiotepa (group C; n=75)	Age, years	58 (50–64)	57 (53–63)	57 (53–62)	Sex				Male	46 (61%)	44 (64%)	46 (61%)	Female	29 (39%)	25 (36%)	29 (39%)	ECOG performance status score >1	27 (36%)	23 (33%)	24 (32%)	Increased serum lactate dehydrogenase concentration	37 (49%)	26 (38%)	25 (33%)	Deep lesions	58 (77%)	52 (75%)	64 (85%)	Increased cerebrospinal fluid protein*	33/56 (59%)	33/53 (62%)	35/53 (66%)	IELSG risk				Low	14 (19%)	12 (17%)	13 (17%)	Intermediate	47 (63%)	44 (64%)	47 (63%)	High	14 (19%)	13 (19%)	15 (20%)	Intraocular disease†	5 (7%)	1 (1%)	1 (1%)	Meningeal involvement*	11/56 (20%)	10/53 (19%)	13/53 (25%)	Multiple lesions	45 (60%)	40 (58%)	41 (55%)	Histotype (diffuse large B-cell lymphoma)	75 (100%)	69 (100%)	75 (100%)
	Methotrexate-cytarabine (group A; n=75)	Methotrexate-cytarabine plus rituximab (group B; n=69)	Methotrexate-cytarabine plus rituximab and thiotepa (group C; n=75)																																																																		
Age, years	58 (50–64)	57 (53–63)	57 (53–62)																																																																		
Sex																																																																					
Male	46 (61%)	44 (64%)	46 (61%)																																																																		
Female	29 (39%)	25 (36%)	29 (39%)																																																																		
ECOG performance status score >1	27 (36%)	23 (33%)	24 (32%)																																																																		
Increased serum lactate dehydrogenase concentration	37 (49%)	26 (38%)	25 (33%)																																																																		
Deep lesions	58 (77%)	52 (75%)	64 (85%)																																																																		
Increased cerebrospinal fluid protein*	33/56 (59%)	33/53 (62%)	35/53 (66%)																																																																		
IELSG risk																																																																					
Low	14 (19%)	12 (17%)	13 (17%)																																																																		
Intermediate	47 (63%)	44 (64%)	47 (63%)																																																																		
High	14 (19%)	13 (19%)	15 (20%)																																																																		
Intraocular disease†	5 (7%)	1 (1%)	1 (1%)																																																																		
Meningeal involvement*	11/56 (20%)	10/53 (19%)	13/53 (25%)																																																																		
Multiple lesions	45 (60%)	40 (58%)	41 (55%)																																																																		
Histotype (diffuse large B-cell lymphoma)	75 (100%)	69 (100%)	75 (100%)																																																																		
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Ritüksimab 375 mg/m² -5 & 0 päeval Metotreksaat 3.5 g/m² 0.5 g/m² 15 min. + 3 g/m² in 3-hr infusion 1 päeval Tsütarabiin 2 g/m² 1 hr infusioon x 2 päevas(iga 12 t järel) 2 - 3 päeval Thiotepa 30 mg/m² 30 min. infusioon 4 päeval</p> <p>Kokku 4 ravikuuri</p>																																																																				
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Metotreksaat 3.5 g/m² 0.5 g/m² 15 min. + 3 g/m² in 3-hr infusion 1 päeval Tsütarabiin 2 g/m² 1 hr infusioon x 2 päevas(iga 12 t järel) 2 - 3 päeval</p> <p>ja</p> <p>Ritüksimab 375 mg/m² -5 & 0 päeval Metotreksaat 3.5 g/m² 0.5 g/m² 15 min. + 3 g/m² in 3-hr infusion 1 päeval Tsütarabiin 2 g/m² 1 hr infusioon x 2 päevas(iga 12 t järel) 2 - 3 päeval</p> <p>Kokku 4 ravikuuri</p>																																																																				
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Jälgimisaja mediaan 30 kuud</p>																																																																				
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane</i></p>	<p>Induktsioonkemoimmunravi ravivastuse määr</p> <p>Progressioonivaba elulemus</p>																																																																				

mõõdetav tulemus /väljund

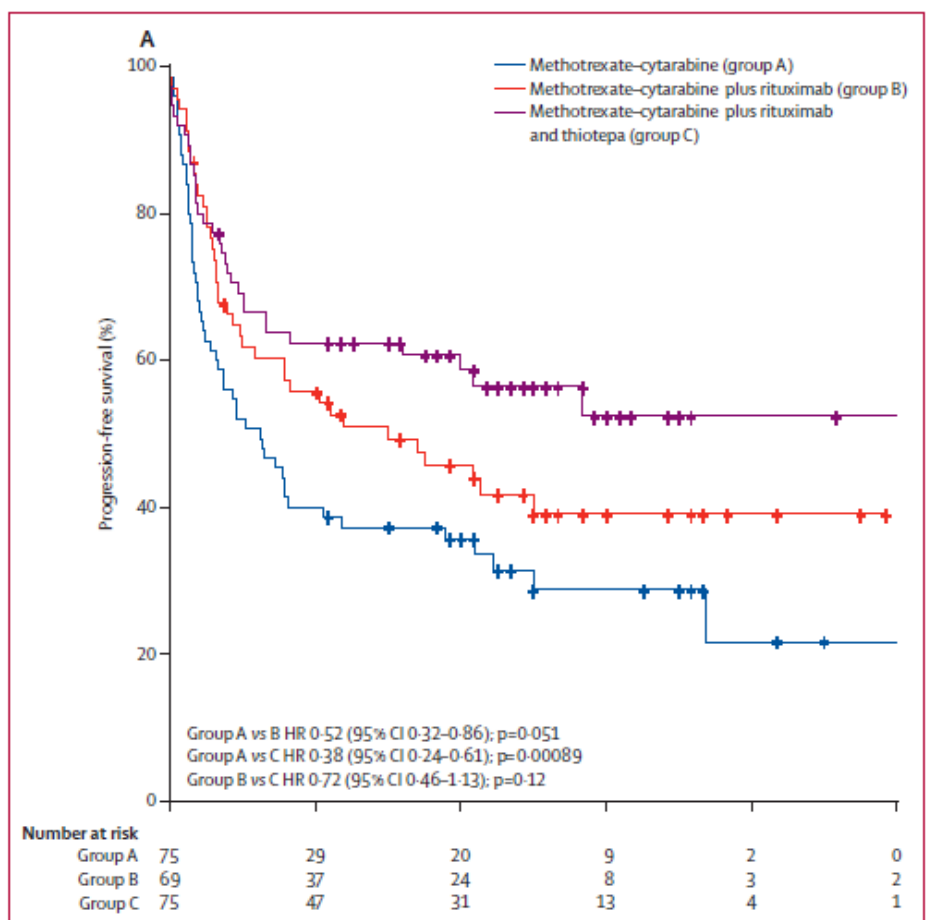
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

	Methotrexate-cytarabine (group A; n=75)	Methotrexate-cytarabine plus rituximab (group B; n=69)	Methotrexate-cytarabine plus rituximab and thiotepa (group C; n=75)	HR (95% CI) for group A vs group B	p value	HR (95% CI) for group A vs group C	p value	HR (95% CI) for group B vs group C	p value
Complete remission	17 (23%; 95% CI 14-31)	21 (30%; 95% CI 21-42)	37 (49%; 95% CI 38-60)	0.74 (0.43-1.29)	0.29	0.46 (0.28-0.74)	0.0007	0.61 (0.40-0.94)	0.020
Partial response	23 (31%)	30 (43%)	28 (37%)
Overall response*	40 (53%; 95% CI 42-64)	51 (74%; 95% CI 64-84)	65 (87%; 95% CI 80-94)	0.69 (0.54-0.88)	0.010	0.61 (0.49-0.77)	0.00001	0.89 (0.76-1.03)	0.053
Stable disease	6 (8%)	4 (6%)	1 (1%)
Progressive disease	22 (29%)	11 (16%)	6 (8%)
Deaths due to toxicity	7 (9%)	3 (4%)	3 (4%)

HR=hazard ratio. *Overall response=complete response and partial response.

Table 3: Response rates by group

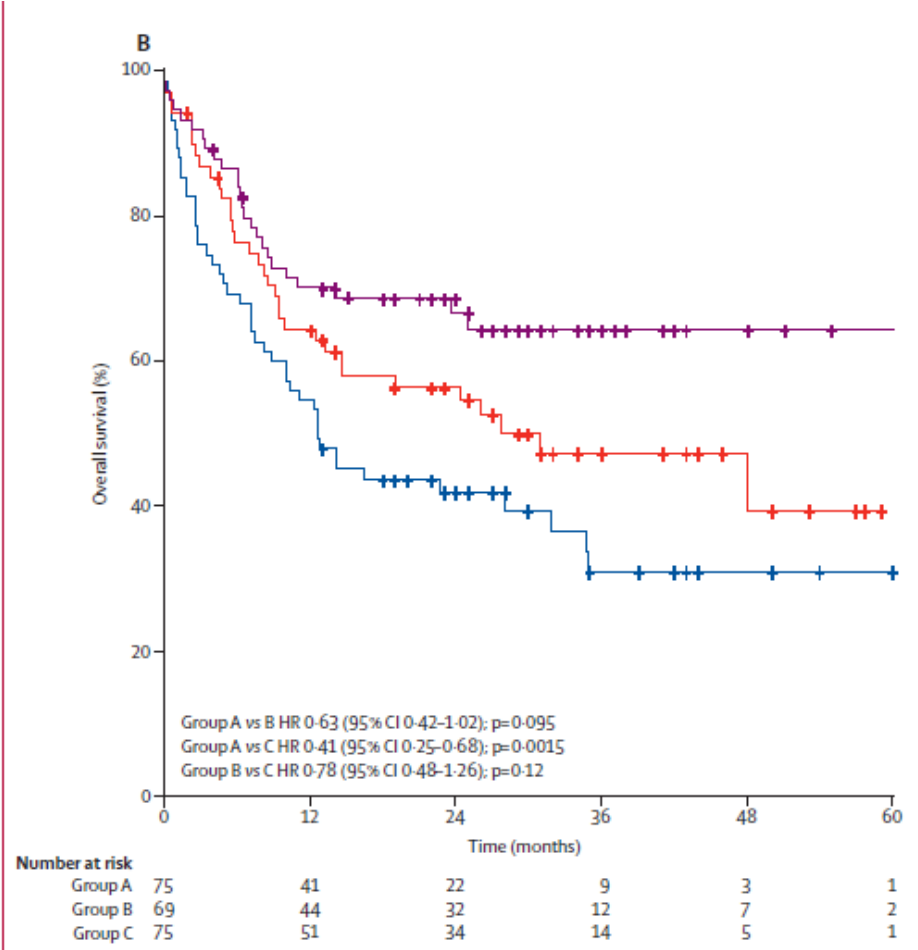
Rituksimaabi ja tiotepa lisamisel 53%-lt (95% CI 42-64) 87%-le (95% CI 80-94)



30 kuulise mediaan jälgimisaja jooksul säilitasid remisooni 59% rituksimabi ja tiotepa grupi haigetest ja 29% metotreksaatsütarabiingrupi haigetest. 2- aasta progressioonivaba elulemus oli vastavalt 36% ja 61%

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised

Ohutus, lühi- ja pikaajaline toksilisus
Üldine elulemus

<i>teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>																																					
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Ritüksimabi ja tiotepa lisamine ei suurendanud ravi toksilisust.</p> <p>2- aasta üldine elulemus oli kontrollgrupis 42% ja tiotepa-ritüksimabigrupis 69%</p>  <p>Group A vs B HR 0.63 (95% CI 0.42-1.02); p=0.095 Group A vs C HR 0.41 (95% CI 0.25-0.68); p=0.0015 Group B vs C HR 0.78 (95% CI 0.48-1.26); p=0.12</p> <table border="1" data-bbox="564 1384 1465 1485"> <thead> <tr> <th colspan="2">Number at risk</th> <th colspan="6">Time (months)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Group A</td> <td>75</td> <td>41</td> <td>22</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Group B</td> <td>69</td> <td>44</td> <td>32</td> <td>12</td> <td>7</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Group C</td> <td>75</td> <td>51</td> <td>34</td> <td>14</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Number at risk		Time (months)							0	12	24	36	48	60	Group A	75	41	22	9	3	1	Group B	69	44	32	12	7	2	Group C	75	51	34	14	5	1
Number at risk		Time (months)																																			
	0	12	24	36	48	60																															
Group A	75	41	22	9	3	1																															
Group B	69	44	32	12	7	2																															
Group C	75	51	34	14	5	1																															

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	
Rasked kõrvaltoimed	

Võimalikud tüsistused	Methotrexate-cytarabine (group A; n=75); 223 (74%) courses delivered*				Methotrexate-cytarabine plus rituximab (group B; n=69); 236 (86%) courses delivered*				Methotrexate-cytarabine plus rituximab and thiotepa (group C; n=75); 274 (91%) courses delivered*			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Neutropenia	12 (5%)	18 (8%)	99 (44%)	0	24 (10%)	15 (6%)	119 (50%)	0	14 (5%)	31 (11%)	153 (56%)
Thrombocytopenia	18 (8%)	43 (19%)	116 (52%)	0	27 (11%)	36 (15%)	140 (59%)	0	21 (8%)	27 (10%)	200 (73%)	0
Anaemia	115 (52%)	63 (28%)	9 (4%)	0	124 (53%)	77 (33%)	6 (3%)	0	131 (48%)	116 (42%)	14 (5%)	0
Febrile neutropenia/ infections	11 (5%)	32 (14%)	10 (4%)	6 (3%)	21 (9%)	23 (10%)	7 (3%)	2 (<1%)	18 (7%)	42 (15%)	3 (1%)	0
Hepatotoxicity	71 (32%)	20 (9%)	6 (3%)	0	76 (32%)	25 (11%)	3 (1%)	0	77 (28%)	19 (7%)	1 (<1%)	0
Nephrotoxicity	28 (13%)	3 (1%)	0	0	31 (13%)	4 (2%)	0	0	17 (6%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Cardiotoxicity	0	0	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Coagulopathy/deep vein thrombosis (including pulmonary embolism)	2 (1%)	3 (1%)	0	0	3 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Gastrointestinal	35 (16%)	1 (<1%)	0	0	106 (45%)	5 (2%)	1 (<1%)	0	81 (30%)	9 (3%)	1 (<1%)	0
Mucositis	20 (9%)	3 (1%)	0	0	37 (16%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	45 (16%)	1 (<1%)	0	0
Acute neurotoxicity	28 (13%)	3 (1%)	3 (1%)	0	34 (14%)	4 (2%)	0	0	19 (7%)	6 (2%)	2 (<1%)	0
Hyperglycaemia	0	4 (2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0
Sudden death	-	-	-	1 (<1%)	-	-	-	0	-	-	-	1 (<1%)
Non-lethal interruptions	0	0	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0

Adverse events of grade 1-2 occurring in at least 10% of patients and all grade 3-5 events are reported. *Denominator is the planned number of courses. 42 patients in group A, 50 in group B, and 63 in group C received four courses; three, five, and four patients received three courses; 16, 7, and two received two courses; and 14, seven, and six received a single course. Denominators for the different forms of toxicity are the number of delivered courses. Causes of toxic deaths (grade 5 toxicity) were: septic complication (eight), stroke (three), and sudden death (two). No cases of severe reactions during rituximab infusion were reported. †Of unexplained cause.

Table 2: Feasibility and toxicity according to induction group

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

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

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

Kõrvaltoimete ravi ei erine ükskõik millise sarnaste ravimitega ja sarnaste doosidega immunokemoteraapiast.

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.

N/A

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	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Tervishoiuteenused		Momendil kodeeritakse KNS lümfoomi ravi koodiga 308R, mille piirhind ei kata KNS lümfoomi raviks vajalike ravimite maksumust
2. N/A		

3. N/A				
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes				
<i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas		
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas		
1. BHS (Belgia) guidelines for primary central nervous system lymphoma	2016			
2.				
5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega				
<i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i>				
<i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i>				

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus	
<i>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.</i>	
Rituksimab 375 mg/m ² -5 & 0 päeval Metotreksaat 3.5 g/m ² 0.5 g/m ² 15 min. + 3 g/m ² in 3-hr infusioon 1 päeval Tsütarabiin 2 g/m ² 1 hr infusioon x 2 päevas(iga 12 t järel) 2 - 3 päeval Thiotepa 30 mg/m ² 30 min. infusioon 4 päeval	
Kokku 4 ravikuuri 21 päevase vahega.	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Piirkondlik haigla
<i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.	Statsionaarselt

7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Hematoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Ei ole asjakohane.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <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>	
Piirkondlikel haiglatel on valmisolek nimetatud teenuse osutamiseks	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Primaarset KNS lümfoomi ravitakse Eestis aastakümneid, viimasel kümnel aastal on ravi põhinenud kõrgdoosis tsütarabiinil ja metotreksaadil, teenus on raviarvel kodeeritud 308R
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Taotlejal puudub asjakohane statistika
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja-Eesti Regionaalhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	308R
8.6 Ravi tulemused Eestis	

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	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 <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	10	4	40
2. aasta	10	4	40
3. aasta	10	4	40
4. aasta	10	4	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>			
Prognoos põhineb senisel kliinilisel praktikal ja antud diagnoosiga patsientide hulgal			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	66,6%	
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	33,3%	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tervishoiuteenuste koodid, mis kaasnevad mistahes keemiarvi kuuri manustamisega
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Otsesed alternatiivid puuduvad.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Uus teenus ei asenda ütegi olemasolevat tervishoiuteenust, ei osaliselt ega täielikult.
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	0%

<i>mitu ravijuhtu lisandub?</i>	
<p>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>. 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.</p>	Teenused, mis on vajalikud kvaliteetse immunokeemiaravi osutamiseks ning ravist tulenevate komplikatsioonide raviks
<p>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>. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	Otsesed alternatiivid puuduvad.
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	N/A
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	N/A

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Rituksimaab 2 x 675 mg- [REDACTED]

Metotreksaat 6,3 g- [REDACTED]

Tsütarabiin 14,4 g- [REDACTED]

Tiotepa 100 mg – [REDACTED]

Kokku: [REDACTED]

<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte <i>Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
<p>11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi</p>	<p>11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta</p>	<p>11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i></p>
<p>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></p>		
<p>Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>väärkasutamise</p>	<p>Puudub</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise</p>	<p>liigkasutamise</p>	<p>Puudub</p>

⁸ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

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>	
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
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.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2018
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ain Kaare, <i>allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	