

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	<i>Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
1.3 Taotleja telefoninumber	<i>Tel: 7319569 Faks: 7319667</i>
1.4 Taotleja e-posti aadress	██████████@██████████.██████████
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	██████████
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	<i>Tel</i> ██████████
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>	Totsilizumabi kasutuse laiendamine. Seni on totsilizumab Eesti Haigekassa poolt kompenseeritud reumatoidartriidi (224R) ja temporaalartriidi (247R) ravis.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Totsilizumab tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks lastel ja täiskasvanutel CAR-T rakuravi ja bispetsiifilise antikeha ravi tüsistusena.</i>
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	

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

<input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <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>
Eesmärk on võimaldada ravi totalsilizumabiga patsientidele, kellel on tekkinud CAR-T (-NK) rakuravi või bispetsiifilise antikeha ravi tüsistusena tsütokiinide vabanemise sündroom.

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.	Totsilizumab on näidustatud CAR-T (-NK) rakuravi ja bi- (tri-)spetsiifilise antikeha ravi tüsistusena tekkinud tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks lastel ja täiskasvanutel.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	D89.9 Immuunmehhanismi hõlmavad muud täpsustatud haigusseisundid
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
Erinevate vereloomehaiguste (lümfoproliferatiivsed haigused, hulgemüeloom ja ägedad leukeemiad) ravis rakendatakse tavapraktikas ja kliiniliste uuringute raames CAR-T (NK) rakuravi ning bi-ja	

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 ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

trispetsiifilise antikeha ravi. Nimetatud ravimeetodite tuisistusena võib tekkida tsütokiinide vabanemise sündroom s.t. tsütokiinide poolt vahendatud äge süsteemne hüperinflamatoorne eluohtlik sündroom, millega võib kaasnedagi hulgiorganpuudulikkus.

Kliiniline leid võib olla väga varieeruv. Enamlevinud on konstitutsionaalsed sümptomid nagu febriline palavik, nõrkus, peavalu, lihas-ja liigesvalulikkus, esineda võib nahalööve ja seedetrakti sümptomid (isutus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus). Seisundi halvenemisel lisanduvad hingamispuudulikkus (hüpoksia, kopsuturse) ja kardiovaskulaarne düsfunktsioon (hüpotensioon, ebastabiilne hemodünaamika). Endoteeli rakkude aktivatsiooni tõttu võib tekkida koagulopaatia (hüpofibrinogeneemia, D-dimeeride tõus, kalduvus veritsusele). Tsütokiinide vabanemise sündroom võib tuisistuda veel neeru - ja maksapuudulikkusega, lisanduda võib neuroloogiline sündroom. Viimane võib kulgeda segasusseisundi, deliiriumi, teadvushäire, motoorse defitsiidi, krambisündroomi ja ajutursega.

Enamasti tekivad sümptomid 1-2 päeva, vahel kuni 7 päeva, pärast ravimi manustamist (CAR-T rakkude infusioon ja bispetsiifilise antikeha ravi doosi eskalatsioon *step-up* 1.-2. doos ja 1. ravidoos). Sümptomid kestavad sõltuvalt haigusliku raskusastmest 1-17 päeva.

Tsütokiinide vabanemise sündroom jaotatakse haiguse kulu järgi erinevateks raskusastmeteks

Grade 1. -sümptomid kergekujulised – konstitutsionaalsed: palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, lihas-liigesvalu, sümptomaatiline ravi: valuravi, antipürees, infusioonravi

Grade 2. -sümptomid mõõduka raskusastmega – lisaks febrilisele palavikule, esineb hüpoksia ja hüpotensioon, lisahapniku vajadus $\leq 6l/min$, vererõhu kontrolliks infusioonravi ja madalas doosis vasopressor

Grade 3. -sümptomid raskekujulised – febriline palavik, hüpoksia, hüpotensioon, koagulopaatia, neeru-ja maksa funktsioonihäire, lisahapniku vajadus $\geq 40\%$ FiO₂ või hemodünaamika toetuseks suures doosis vasopressorravi

Grade 4. – eluohtlikud sümptomid – vajalik kopsude kunstlik ventilatsioon ja suures doosis vasopressorravi, mille foonil hemodünaamika ebastabiilne

Lee kriteeriumid

CARTOX kriteeriumid

MSKCC kriteeriumid

Penn kriteeriumid

Sõltuvalt sündroomi raskusastmest on näidustatud spetsiifiline ravi totalsilizumabiga.
(Lee DW. Et al. 2018)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad 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).

Teaduskirjanduse otsingu märksõnadeks olid: “ cytokine release syndrome, ICANS, CAR-T (NK) treatment, bi- and trispesific T-cell engagers“

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>	<p>Prospektiivsete kliiniliste uuringute retrospektiivne analüüs. Hinnati CAR-T rakuravi tüsistusena tekkinud tsütokiinide vabanemise sündroomi kulgu ravi efektiivsust ning ohutust totsilizumabiga.</p> <p>CAR-T ravimid: CTL019 – <i>tisagenlecleucel</i> KTE-C19 – <i>axicabtagene ciloleucel</i></p> <p>Kliinilised uuringud: CTL019 (CCTL019A2201, CCTL019B2101J, CCTL019B2102J, CCTL019B2202, and CCTL019B2205J), KTE-C19 (KTE-C19-101, KTE-C19-102, KTE-C19-103, and KTE-C19-104).</p> <p>CTL 019 grupis osales 45 patsienti Keskmine vanus 12 (3-23) eluaastat Mehed 53%. Naised 47% Diagnoosid: Äge lümfoblastne leukeemia – 100%</p> <p>KTE-C19 grupis osales 15 patsienti Keskmine vanus 60 (9-75) aastat Mehed 67%. Naised 33% Diagnoosid: Äge lümfoblastne leukeemia – 13% Difuusne B-suurrakk lümfoom – 80% Primaarne mediastinaalne B-suurrakk lümfoom -6,7%</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Totsilizumabi efektiivsus tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgrupp puudus
4.2.4 Uuringu pikkus	Jälgimisperiood 30 päeva
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Tsütokiinide vabanemise sündroomi lahenemine, paranemine, mis defineeriti feбриilse palaviku puudumise ja stabiilse hemodünaamikaga (ilma vasopressor ravita) viimase 24 tunni jooksul.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	CTL019 grupis saavutati ravivastus 69% (31 patsiendil) juhtudest, alates totsilizumabi esimesest doosist kuni ravivastuseni kulus keskmiselt 4 (1-12) päeva. KTE-C19 grupis saavutati ravivastus 53% juhtudest, keskmine aeg ravivastuse saavutamiseni oli 4,5 (2-7) päeva.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Puudusid

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Puudusid
---	----------

Kirjeldatud uuringutes totsilizumabiga seotud kõrvaltoimeid ei kirjeldatud. 30 päeva jooksul alates totsilizumabi esimesest doosist suri viis patsienti CTL019 grupis ja viis patsienti KTE-C19 grupis. Ühegi surmajuhtumi puhul ei leitud seost totsilizumabiga.

Totsilizumab ei mõjuta CAR-T ja bispetsiifilise antikeha ravi efektiivsust.

Totsilizumabi ebaefektiivsus on seotud haiguse ulatusliku levikuga.

Robert Q. Le et al. Oncologist 2018

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: kokkuvõtte kõrvaltoimetest, mis ilmsid reumatoidartriidi diagnoosiga patsientidel, kes said ravi totsilizumabi monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga ravi kestis 6 kuud ja 1-3 aastat.	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Infektsioon (nt. kopsupõletik) Hüperkolesteroleemia
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Tselluliit Kopsupõletik Herpes simplex Herpes zoster Leukopeenia Neutropeenia Hüpfibrinogeneemia Peavalu, pearinglus Konjunktiviit Hüpertensioon Kõha, hingeldus Kõhuvalu, suuhaavandid, gastriit Lööve, kihelus, urtikaaria Perifeersed tursed, ülitundlikkusreaktsioonid Transaminaaside tõus, bilirubiini taseme tõus, kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt	Divertikuliit Hüpotüreooos Hüpertriglütserideemia Stomatiit, maohaavand neerukivitõbi
Harva	Anafülaksia Steven-Johnsoni sündroom Ravimist tingitud maksakahjustus

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: Perifeersetes 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.

Infektsioonide ravi (antibakteriaalne, antifungaalne, antiviraalne ravi), allergiavastane ravi, toetav ravi, asendusülekanded verekomponentidega.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi korral on ravi totalsilizumabiga lühiajaline: maksimaalselt neli infusiooni, mille tõttu peamised kõrvaltoimed on allergilised reaktsioonid ja maksa funktsiooni näitajate tõus (transaminaasid, bilirubiin).

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.

Kliinilistes uuringutes ja metanalüüsidest on kirjeldatud totalsilizumabi kasutus ja efektiivsus tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis.

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / 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

Puudub ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	

Ameerika transplantatsiooni ja rakuteraapia seltsi juhised tsütokiinide vabanemise sündroomi ja sellega kaasneva neurotoksilisuse käsitlemiseks (Lee, D.W. 2019).

Ravisoovitused tsütokiinide vabanemise sündroomi klassifikatsiooniks ja käsitlemiseks raskusastme järgi (Riegler L. et al. 2019; Neelapu S.S. et al. 2018).

Grade 1. totsilizumab 8mg/kg või siltuksimab 11mg/kg IV manustatakse püsiva palaviku korral (febriilne palavik on refraktaarne või kestab >3 päeva)

Grade 2. hüpotensiooni, hüpoksia ja organtoksilisuse korral on näidustatud totsilizumab doosis 8mg/kg IV või siltuksimab doosis 11mg/kg IV, vajadusel võib infusiooni korrata 8 tunni möödudes. Kõrge riskiga patsientide puhul või kui hüpotensioon püsib pärast 1-2 doosi totsilizumabi manustamist võib raviskeemi lisada deksametasooni doosis 10mg IV iga 6 tunni järel.

Grade 3. hüpotensiooni, hüpoksia ja organtoksilisuse korral manustatakse totsilizumab või siltuksimab sarnaselt *Grade 2* juhistele. Raviskeemi lisada deksametasoon 10mg IV iga 8 tunni järel, refraktaarsetel juhtudel võib doosi tõsta kuni 20mg IV iga 6 tunni järel.

Grade 4. hüpotensiooni, hüpoksia ja organtoksilisuse korral manustatakse totsilizumab või siltuksimab sarnaselt *Grade 2* juhisele. Raviskeemi tuleb lisada metüülprednisoloon 1g IV ööpäevas.

Nimetatud ravimite doosis on ettenähtud täiskasvanud patsientidele. Totsilizumabi maksimaalne doos on 800mg. Kõrge riskiga patsiendi kriteeriumid: kasvaja ulatuslik levik, kaasuvad haigused, tsütokiinide vabanemise sündroom tekib esimese 3 päeva jooksul pärast ravimi infusiooni.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

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

Alternatiivsed raviviisid totsilizumabile on

Siltuksimab - IL-6 vastane monoklonaalne antikeha (seostub IL-6-ga), alternatiiv, kui totsilizumab ja glükokortikoidravi jäävad ebaefektiivseks

Glükokortikosteroidravi (deksametasoon, metüülprednisoloon) – tsütokiinide vabanemise sündroomi korral raviskeemis lisaks totsilizumabile alates *Grade 2*. Neurotoksilisuse korral esmaliini ravi.

Sarilumab – IL-6 retseptori vastane monoklonaalne antikeha

Anakinra – rekombinantne IL-1 retseptori antagonist

Infliksimab – TNF-.alfa vastane monoklonaalne antikeha

(Riegler L, et al. 2019)

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.

Ravim totsilizumab on manustatav statsionaaris, raviarst hindab patsiendi seisundit, analüüside ja uuringute tulemusi ning määrab ravi.

Totsilizumab manustatakse doosis 8mg/kg täiskasvanutele ja ≥ 30 kg kehakaaluga lastele ning doosis 12mg/kg <30kg kehakaaluga lastele, infusioonilahus valmistatakse osakonnas vastavalt ettenähtud juhistele, infusioonilahust manustatakse 1-tunnise infusioonina, vajadusel korratakse infusiooni 8-tunnise intervalliga maksimaalselt neljal korral.

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>	Ravi teostatakse piirkondlikus haiglas
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Teenust on võimalik teostada statsionaaris ja ambulatoorselt päevaravis. Arvestades antud näidustust ja patsiendi seisundit, osutatakse teenust statsionaaris.
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>	
Teenuseosutaja on valmis kohe teenust osutama.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Totsilisumabi on kasutatud reumatoidartriidi ja temporaalarteriidi ravis. Totsilisumabi on kasutatud bispetsiifilise antikeha ravi tüsistusena tekkinud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis alates 2018a
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Lümfoproliferatiivse haiguse, ägeda lümfoblastse leukeemia ja hulgimüeloomi diagnoosiga

	patsiendid
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	SA TÜK SA PERH
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Pole asjakohane
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ravi on olnud teaduskirjanduse andmetega võrreldava efektiivsusega. Ravi on olnud väga efektiivne, raskeid tüsistusi pole esinenud.

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	1-1,5		
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	10	1-1,5	arvutustehe: 9.1*9.2.2 * 9.2.3 10-15
2. aasta	15	1-1,5	15-25
3. aasta	20	1-1,5	20-30
4. aasta	20	1-1,5	20-30
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>			
Totsilisumabi kasutus sõltub immuunravi (CAR-T rakuravi ja bi (tri) spetsiifilise antikeha ravi) kättesaadavusest, mille tõttu täpset kasutust on raske prognoosida.			
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	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	<i>10-20</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hemotoloogia</i>	<i>10-15</i>	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad	Arvele lisandub spetsiifilist ravi (CAR-T rakuravi,
---	--

<p>taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>bispetsiifilise antikeha ravi) kirjeldav kood Infektsiooni korral lisandub sepsise kood, neutropeenia profülaktika korral granulotsüütide kasvufaktori kood (304R), kordade arv sõltub konkreetsest haigusjuhust, ei ole täpselt prognoositav.</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>Totsilizumabile haigekassa koodiga alternatiiv puudub.</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 olemasolevat tervishoiuteenust.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Antud koodiga uusi ravijuhte ei lisandu, tegemist on toetava raviga.</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>Kliinilisel vajadusel lisanduvad järgnevale arvele toetava raviga seotud koodid (sepsise ravi, granulotsüütide kasvufaktorid, asendusülekanded verekomponentidega)</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Kliinilisel vajadusel lisanduvad järgnevale arvele toetava raviga seotud koodid (sepsise ravi, granulotsüütide kasvufaktorid, asendusülekanded verekomponentidega).</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab</p>	<p>Ei ole asjakohane</p>

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>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole asjakohane

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehnikoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Ei ole asjakohane

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

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

Ei ole asjakohane

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

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</i>
---	----------------------------------	--

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁹ Kättesaadav:

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

		<i>teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ei ole asjakohane		
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning 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>		
Omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud		

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

Daniel W Lee, et al

Biology of Blood and Marrow Transplantation 2019

ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells.

Lara L. Riegler, Gavin P. Jones, Daniel W. Lee

Therapeutics and Clinical Risk Management 2019

Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy

Sattva S. Neelapu et al 2018 Clinical Oncology

Chimeric antigen receptor therapy – assessment and management of toxicities

Robert Q Le, Liang Li, Weishi Yuan, Stacy S Shord, Lei Nie; Bahru A. Habtemariam, Donna Przepiorka, Ann T. Farrell, Richard Pazdur

Oncologist 2018

FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T-cell induced severe or life-threatening cytokine release syndrome

Jorge Garcia Borrega, Philipp Gödel, Maria Adele Rüger, Özgür A. Onur, Alexander Shimabukuro-Vornhagen, Matthias Kochanek, Boris Böll

Hemasphere 2019

In the eye of the storm: immune-mediated toxicities associated with CAR-T cell therapy.

Tor Henrik Anderson Tvedt, Ahn Khoi Vo, Oystein Bruserud, Hakon Reikvam

2021 Journal of Clinical Medicine

Cytokine release syndrome in the immunotherapy of hematological malignancies: the biology behind and possible clinical consequences

Philip H Imus, Amanda L. Blackford et al 2019 Biol. Blood Marrow Transplant.

Severe cytokine release syndrome after haploidentical peripheral blood transplantation

Hanna A.Knaus Theresa Rottner, Clara K.Baumann, Julia Cserna, Margit Mitterbauer, Axel Schulenburg, Werner Rabitsch, Philipp Wohlfarth Cytokine Release Syndrome during Antithymocyte Globulin for Graft versus Host Disease Prophylaxis before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: incidence and early clinical impact according to ASTCT grading criteria.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument</i>	<i>Mariken Ross</i> <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>

<i>digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
<i>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri 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>	