

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 Endokrinoloogia Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 8, 51014 Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	7374338
1.4 Taotleja e-posti aadress	vallo.volke@ut.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Prof. Vallo Volke
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	7374338
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	vallo.volke@ut.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>	X
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Cushingi haiguse hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur
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>Cushingi haigus on väga raske ja haruldane hormonaalne häire, mille ravivõimalused on hetkel piiratud ning ebapiisavad.</p> <p>Taotleme pasireotiidi (pikatoimeline vorm) 4 nädalase ravikuuri lisamist tervishoiuteenuste nimekirja antud näidustusel.</p> <p>Tegemist on esimese tõestatud efektiivse ravimiga Cushingi haiguse ravis.</p> <p>Ravi pasireotiidiga oleks piiratud juhtudega, kus kirurgiline ravi ei ole toonud haigusest tervenemist või ei ole võimalik.</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>Ravi näidustuseks on hüpofüüsist pärinev adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) liigsekretsioon ehk Cushingi haigus.</p> <p>Taotleme pasireotiidi kasutamist patsientidel, kes ei ole saavutanud kirurgilise raviga haiguse remissiooni või kellel ei ole kirurgiline ravi võimalik.</p> <p>Ravi pasireotiidiga rakendatakse vaid patsientidel, kellel vaba kortisooli eritus ööpäevases uriinis püsib >150% normi ülapiirist.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>E24.0 Hüpofüüsist sõltuv hüperadrenokortitsism</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 hulga“

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

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

Cushingi haigus (CH) on tõeline harvikaigus. Haigestumus on väga väike, 1 miljoni elaniku kohta leitakse aastas 2-3 uut juhtu [1]. Ka Eesti andmed on ligilähedased: aastas opereeritakse TÜ Kliinikumis selle sündroomiga keskmiselt 1-2 patsienti (Prof Toomas Asseri publitseerimata andmed). Kõigi hüperkortisoleemiaga kulgevate haiguste kliiniline pilt on suhteliselt sarnane. Kortisooli liigest hulgast tekkivad kaalutõus, glükoosi ainevahetuse häirumine (prediabeedist kuni raskekujulise diabeedini), infektsioonid immuunsüsteemi supressioonist, kardiovaskulaarsed haigused (hüpertensioon, tromboemboolilised sündmused jne), väljendunud osteoporoos, naha atroofia ja valmidus marrastusteks ja hematoomideks, lihaskahjustus ning psühhiaatrilised haigused (tavaliselt depressioon aga sagedased on ka paranoia ja psühhooosi teke).

Tegemist on eluohtliku haigusega: ravimata juhtudel surevad 5 aasta jooksul 50% patsientidest [1]. Haiguse efektiivne ravi vähendab oluliselt suremust: standardiseeritud suremuskordaja oli remissioonis patsientidel 1,2 ja aktiivse haigusega patsientidel 5,5 [2].

Harvikaigusena on CH raviviiside tõenduspõhisus väga pinnapealne.

Haiguse ravis on konsensuslikuks esmavalikuks kasvaja kirurgiline eemaldamine. Operatiivse ravi tulemuslikkus sõltub kasvaja suuruselt ning kirurgi kogemusest, kuid haiguse retsidiive esineb kuni 50% juhtudest [3].

Kirurgilise ravi ebaõnnestumisel või juhul, kui kirurgiline ravi ei ole võimalik teostada haige üldseisundi vms. põhjusel, on hetkel kasutuses järgnevad raviviisid:

1. Farmakoteraapia

Seni ei ole nende ravimitega läbi viidud randomiseeritud kliinilisi uuringuid. Kasutus on suuresti kogemuslik.

A. Kabergoliin, Eestis kättesaadav ja kompenseeritav eritaotlusega.

B. Ketokonasool- ravim on kõrvaldatud turult hepatotoksilisuse tõttu. Registreeritud ravim hüperkortisoleemia raviks harvikaiguse meneluse kaudu. Eestis ei ole kättesaadav.

C. Metürapoon, piduradab steroidogeneesi neerupealistes – kasutus on näidustuseväline, Eesti ei ole saadaval.

2. Hüpopüüsi tuumori kiiritusravi- raviefekt saabub aeglaselt (kuni 5 aastat) patsient vajab vahepealsel ajal farmakoteraapiat. Kaasuvana tekkivad teiste hüpopüüisist pärinevate hormonaalsete telgede kahjustused.

3. Neerupealiste bilateraalne kirurgiline eemaldamine

Patsient jääb pärast seda ravile teise raske ja eluohtliku haiguse- neerupealiste puudulikkusega.

Lisaks kaasneb oht hüpopüüsi tuumori kiirele suurenemisele- nn Nelsoni sündroomi tekkeks.

Ka riikides, kus kõik eelpooltoodud ravivõimalused on kättesaadavad, esineb oluline katmata ravivajadus. Nii näitavad viimased andmed USA tavapraktikast, et 30% CH patsientidest ei ole saavutanud biokeemilist remissiooni [3].

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).

Tõenduspõhisuse uuringuks otsiti artikleid andmebaasist PubMed märksõnadega „Cushing’s and clinical trial. Kaasamise kriteeriumiks oli haigustest vaid Cushingi haigus, ehk hüpofüüsisist pärinev AKTH liigproduksioon.

Leitud 298 artiklist käsitlesid pasireotiidi lühitoimelise vormi kliinilisi uuringuid 6 publikatsiooni . ja pasireotiidi pikatoimelise vormi toimet 1 publikatsioon.

Kuna taotlus käsitleb pasireotiidi pikatoimelist vormi, siis on taotluse põhiosas kajastatud 1 uuring.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Lacroix 2016 [4]

Randomiseeritud 3. faasi uuringusse haarati patsiente 19 riigi 57 uuringukeskusest.

Uuringusse kaasati Cushingi haigusega patsiendid, kellel kirurgilise raviga ei saavutatud remissiooni või ei olnud kirurgiline ravi võimalik.

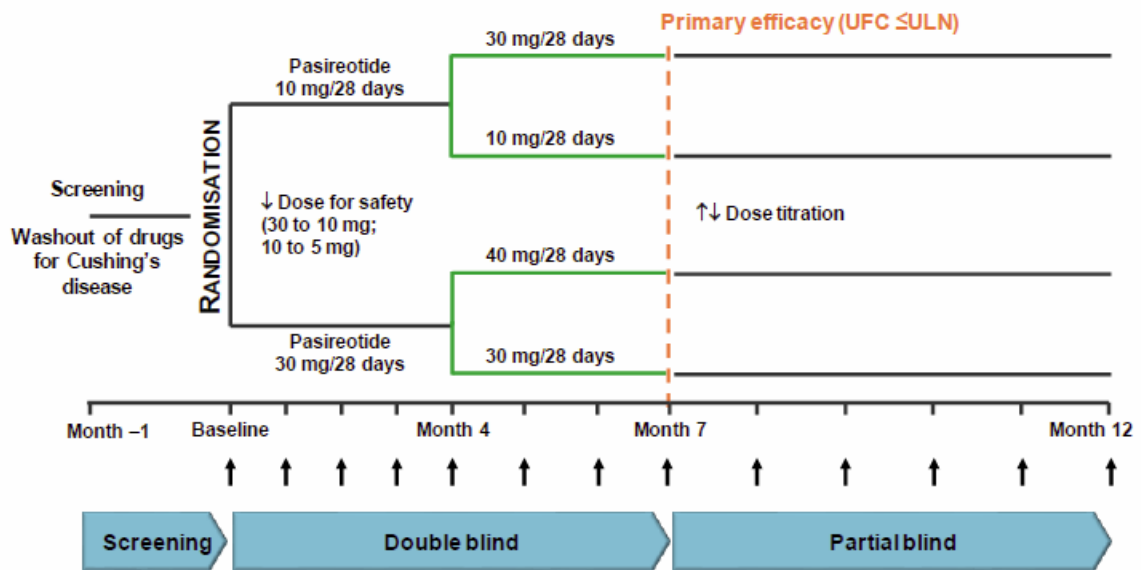
Uuringusse kaasamiseks pidi patsiendi keskmine vaba kortisooli tase 24-h urinis olema vahemikus 1,5-5 korda kõrgem normi ülapiirist (ULN, upper limit of normal). Uuritavate iseloolest on toodud tabelis 1

Tabel 1	Pasireotide LAR 10 mg (n=74)	Pasireotide LAR 30 mg (n=76)
Vanus (aastad)	38.3	38.6
Naised, n (%)	58 (78.4)	60 (78.9)
Aeg diagnoosist (kuud)	42.1	43.7
Eelnev kirurgiline ravi n (%)	59 (79.7)	64 (84.2)
Eelnev farmakoteraapia, n (%)	32 (43.2)	30 (39.5)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Uuringu põhifaasi moodustas 12 kuu pikkune ravi lihasesisesi manustatava pikatoimelise pasireotiidiga. Pasireotiidi süstiti 28 päeva tagant. Uuringu disain on toodud joonisel 1.

Supplementary Figure 1. Core phase study design



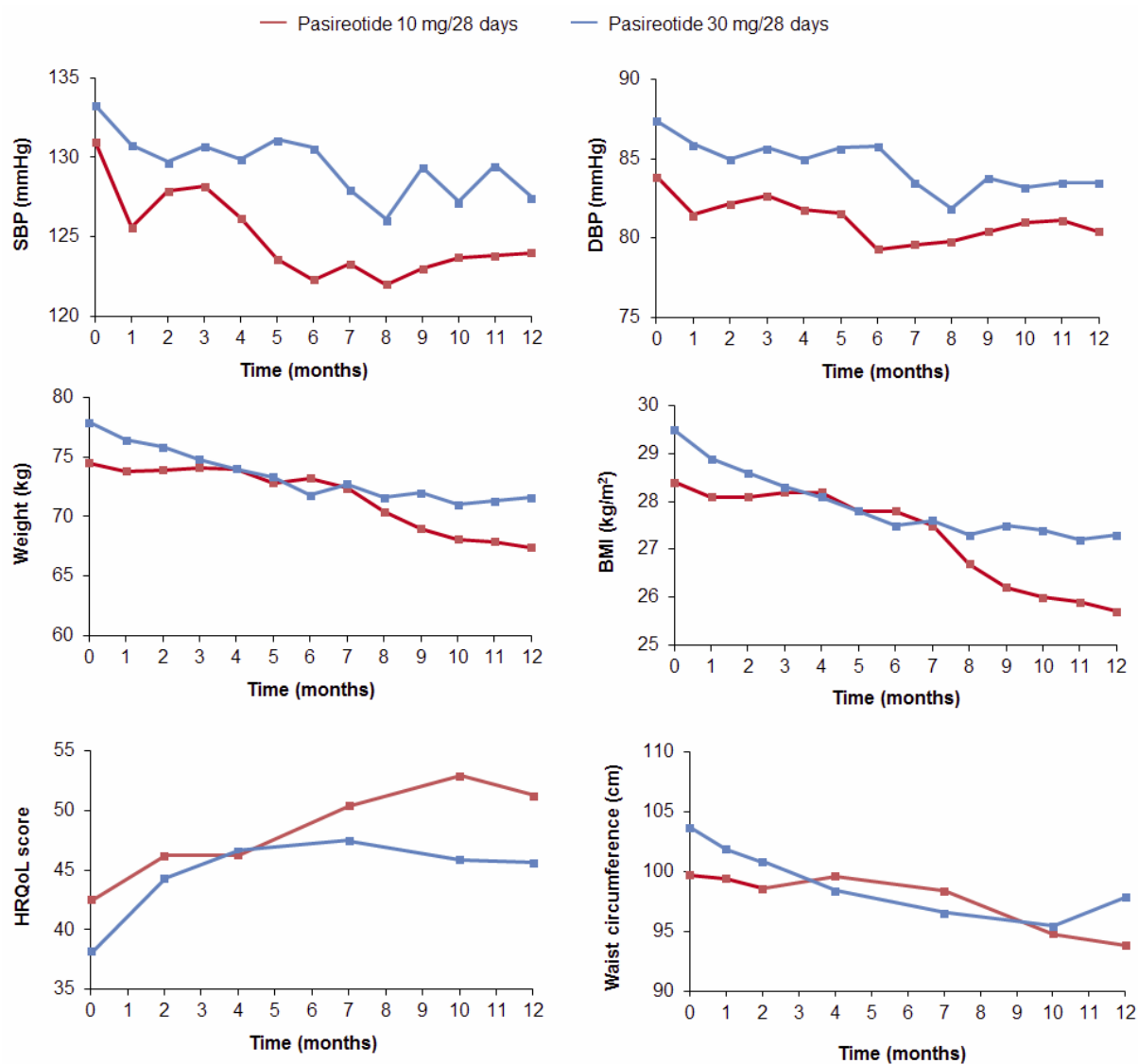
Patsiendid randomiseeriti pasireotiidi 10 mg gruppi ning 30 mg gruppi. pärast 4. ravikuud suurendati annust vastavalt 30 mg-le või 40 mg-le juhul kui UFC püsis $>1,5 \times \text{ULN}$. Kuudel 7,9. ja 12 suurendati annus, kui UFC ületas normi ülapiiri.

Ravimi annust võis ajapunktides ka vähendada, juhul kui tekkis probleem ravi talutavusega.

<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Uuringus puudus kontrollgrupp, kuna see ei ole eetilistel kaalutlustel kasutatav:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. platseebot ei saa kasutada, kuna tegemist on eluohtliku haigusega, kus patsienti ei saa jätta ravita. 2. aktiivse ravi gruppi ei ole võimalik/mõttekas kasutada, kuna sellel haigusel puudub teaduslikult tõestatud ja piisava efektiivsusega standardravi.
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu põhifaas kestis 12 kuud, sellest 7 kuud topeltpimedana, 12-kuulisele ravile järgnes vabatahtlik, ilma lõpupiiranguta uuringu pikendus.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutavad 7. ravikuu lõpuks vaba kortisooli erituse 24-uriniis, mis on väiksem või võrdne normi ülapiiriga. Analüüs teostati ravikavatsuse põhimõttel.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Algselt 10 mg annusega ravitud grupis vastas esmasele tulemusnäitajale 41,9% patsientidest</p> <p>Algselt 30 mg annusega ravitud patsientidest vastas sellele 40,8% patsientidest.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teisestest tulemusnäitajatest on olulised ja allpool ära toodud järgnevad:</p> <p>vererõhk, kaal, vööümbermõõt, BMI, LDL, elukvaliteet ja kasvaja mõõtmed väljendatuna muutusena 12-kuulise ravi järel.</p>

Tabel 2 , raviefekt 12 kuu möödudes, keskmine muutus (95%CI)

	10 mg/28 days	30 mg/28 days
SBP, mmHg	-4.6 (-9.9, 0.7)	-5.0 (-8.8, -1.3)
DBP, mmHg	-3.4 (-7.3, 0.4)	-3.1 (-5.7, -0.5)
Weight, kg	-3.4 (-4.8, -2.0)	-6.5 (-8.3, -4.7)
Waist circum- ference, cm	-4.5 (-7.2, -1.8)	-6.2 (-8.7, -3.6)
BMI, kg/m²	-1.3 (-1.8, -0.8)	-2.6 (-3.3, -1.9)
LDL, mmol/L	-0.3 (-0.6, 0.0)	-0.4 (-0.7, 0.0)
HRQoL score	6.4 (1.3, 11.6)	7.0 (3.0, 10.9)



Mediaanmuutus protsentides kasvaja mahus 12 kuu möödudes

	n	Tumour volume change, % (IQR)
10 mg/28 days	35	-17.8 (-52.2, -3.8)
30 mg/28 days	38	-16.3 (-40.8, 0.0)

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

Uuringu katkestamiseni viinud kõrvaltoimed on toodud tabelis 3

Tabel 3

AEs leading to discontinuation, regardless of study drug relationship, from baseline up to the 12-month data cut-off* AEs leading to discontinuation

	Pasireotide 10 mg/28 days (N=74)	Pasireotide 30 mg/28 days (N=76)
Gallbladder related	1 (1.4)	3 (3.9)
Hyperglycaemia related	4 (5.4)	4 (5.3)
Liver safety related	2 (2.7)	2 (2.6)
Other	2 (2.7)	1 (1.3)

Uuringus registreeritud olulisemad kõrvaltoimed on toodud tabelis 4

Tabel 4	Pasireotide LAR 10 mg (n=74)		Pasireotide LAR 30 mg (n=76)	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
n (%)				
Total	73 (98.6)	39 (52.7)	75 (98.7)	42 (55.3)
Hyperglycemia	35 (47.3)	6 (8.1)	35 (46.1)	2 (2.6)
Diarrhea	25 (33.8)	0	33 (43.4)	0
Cholelithiasis	13 (17.6)	2 (2.7)	32 (42.1)	2 (2.6)
Nausea	15 (20.3)	1 (1.4)	15 (19.7)	0
Diabetes mellitus	12 (16.2)	7 (9.5)	17 (22.4)	12 (15.8)

Nasopharyngitis	16 (21.6)	0	12 (15.8)	0
Headache	17 (23.0)	0	9 (11.8)	1 (1.3)
Fatigue	11 (14.9)	0	14 (18.4)	0
Abdominal pain	10 (13.5)	2 (2.7)	12 (15.8)	0
Hypertension	10 (13.5)	7 (9.5)	12 (15.8)	7 (9.2)
Hypoglycemia	9 (12.2)	2 (2.7)	10 (13.2)	2 (2.6)
Edema peripheral	9 (12.2)	0	10 (13.2)	0
Influenza	12 (16.2)	0	6 (7.9)	0
Dizziness	9 (12.2)	1 (1.4)	8 (10.5)	0
Urinary tract infection	8 (10.8)	0	8 (10.5)	0

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	

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, oksendamise 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.

Ravimi kõrvaltoimetel ei ole märkimisväärset mõju, mis vajaks sellel patsientide grupil olulist lisaravi. Antud uuringus puudus kontrollgrupp ja seega on enamus raporteeritud probleemidest seotud põhihaigusega.

Kuna pasireotiidi pikatoimelist vormi (annuses 40mg/ 28 päeva tagant) on uuritud ka akromegaaliahaigetel, siis võrdluseks on Tabelis 5 ära toodud neil leitud kõrvaltoimed võrreldes kontrollgrupiga

Tabel 5 Pasireotiidi kõrvaltoimed akromegaaliahaigetel (Gadelha et al., 2014;PAOLA)[5]

	pasireotiid	
	40 mg (n=63)	kontrollgrupp (n=66)
Hüperglükeemia	21 (33%)	9 (14%)
Diabeet	13 (21%)	5 (8%)
Diarröa	10 (16%)	3 (5%)
Kolelitiias	6 (10%)	9 (14%)
Peavalu	9 (14%)	3 (5%)

Nasofarüingiit	4 (6%)	2 (3%)
Kõhuvalu	5 (8%)	2 (3%)
Glükoosi tolerantsushäire	2 (3%)	4 (6%)
Iiveldus	2 (3%)	2 (3%)
Aneemia	4 (6%)	2 (3%)
Pearinglus	5 (8%)	2 (3%)
Glükoositaseme kõrgenemine	3 (5%)	0
Hüpopglükeemia	2 (3%)	0
Alopeetsia	1 (2%)	0
I astme av blokaad	4 (6%)	0

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.

Tõenduspõhine uuring on olemas.

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.

Rangelt võttes puuduvad hetkel tõenduspõhised alternatiivid.

Kõne alla tuleks bilateraalne adrenalektoomia ning hüpofüüsi piirkonna kiiritusravi. Mõlemad on kasutuses kogemuslikult.

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>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1.		
2.		
3.		

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 tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. Endocrine society [6] Kood: 1 Tugev soovitus 2 Nõrk soovitus Tõendus põhise x väga madal xx madal xxx keskmine xxxx tugev	2015	Kirurgilise ravi ebaõnnestumisel soovitatakse kaaluda erinevate ravivõimaluste vahel koos patsiendiga In patients with ACTH-dependent CS who underwent a noncurative surgery or for whom surgery was not possible, we suggest a shared decision-making approach because there are several available second-line therapies(eg, repeat transsphenoidal surgery, radiotherapy, medical therapy, and bilateral adrenalectomy).	2 XX
		<u>Hüpofüüsi piirkonna kiiritus</u> Soovitatakse kasutada vaid juhul, kui eelnevalt on näidatud, et farmakoteraapiaga on võimalik hüperkortisoleemiat ohjata Soovitatakse, kui tegemist invasiivse haiguse või massiefektiga	1 X 1 XXX
		Bilateraalne adrenalectomia Soovitatakse elupäästva protseduurina eluohtlikus seisus patsiendil, kelle farmakoteraapia ei suuda kiirelt haigust kontrollida.	2 XXX
2.			

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,

tüisistuste 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.

Ainus rahvusvaheline ravijuhend on valminud ajal, kus pasireotiidi pikatoimeline vorm ei olnud uuringuprogrammi läbinud.

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.

Teenuse osutamiseks vajalik koht:

protseduuride tuba;

6.2. patsiendi ettevalmistus ja selleks vajalikud toimingud: harilik lihasesisesele süstele eelnev desinfektsioon;

6.3. ravitoimingu kirjeldus: ravimit manustatakse lihasesse süstides 1 kord 4 nädala järel.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

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

Pole vajadust piirata. Raviviisi kasutamiseks on vaja endokrinoloogi olemasolu.

Piiravaks saab raviviisi kõrge hind, mis võimaldab seda osutada vaid väga suure lepingumahuga partneritel.

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

Tavaliselt ambulatoorselt, erandkorras on võimalik, et seda menetlust on vaja kasutada ka statsionaarse ravi perioodil.

7.3 Raviarve eriala

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

Endokrinoloogia, sisehaigused

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

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

Pole relevantne.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm)

teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Teenuse osutaja valmisolek ravi tulemust ei mõjuta; lisaks kirjeldatud infrastruktuurile ja kvalifitseeritud personalile täiendavaid nõudeid ei ole

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei, kuid suhteliselt lähedase toime ja farmakokineetikaga ravimid on kasutuses akromeegaalia ravis
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Alates 2018 on võimalik kasutada 40mg annust akromeegaalia raviks
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		kuni 13 korda 1 aasta kohta, ühe ravijuhu kohta teostatakse menetlust vastavalt kohalikule tavale, eeldatavasti 2-4 korda kesmiselt.	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku

1. aasta	1		6
2. aasta	2		18
3. aasta	3		30
4. aasta	4		42

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Tehgemist on ligikaudse hinnaguga, kus igal aastal lisandub kuni 1 haigusjuht. Kuna juhu ilmnemise täpne kuu pole prognositav, siis arvestame, et juht algab aasta keskel ja saab esimesel aastal ravi 6 kuu jooksul.

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
<i>Nt.</i> <i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	1/3	<i>Pole täpselt prognoositav</i>
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	1/3	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	1/3	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Sellised kulud antud teenusega seoses puuduvad,.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Punktid 10.2 ja 10.3 ei ole selle haiguse kontekstis mõistlikult kirjeldatavad. Tegemist on üliharuldase haigusega, kus iga haigusjuht on varieeruv sõltuvalt haige vanusest, kaasuvatest haigustest, haiguse raskusest jms. Seega üldistavat keskmist ravijuhtu ei ole võimalik ega mõistlik välja pakkuda.
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>	Asendab teatud juhtudel bilateraalset adrenalektoomiat.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas	Uusi ravijuhte ei lisandu

<i>teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	
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, edasise 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>	Sellised teenused puuduvad.
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>	Sama, mis punkt 10.2
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Sama, mis punkt 10.2
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügihind, 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“

Cushingi haiguse raviks kasutatavad erinevad pasireotiid LAR annused: 10mg, 20mg, 30mg ja 40mg, on kõik hinnastatud sama hinnaga.

Hind on sama, mis teenusel 399R- hind Haigekassale (sis km 9%) = 2761,68 €.

<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 müügihooldajaga 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>Arvestades Cushingi haiguse varieeruvat individuaalset haiguspilti ja raskust ning selle haiguse üliharva esinemist, ei ole tervishoiuökonomiline analüüs Eesti kontekstis mõttekas. Prognoositav lisakulu Haigekassa eelarvele oleks esimesel aastal 16750 eurot ning teisel aastal 49710 eurot.</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 lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määra (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i></p>
puuduvad		
<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 otstarbekas</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1	Tervishoiuteenuse väärkasutamise	Arvestades selgeid, ravijuhistes kokku lepitud
------	----------------------------------	--

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 väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	ravieesmärke ja teenuse väga täpset positsioneerimist raviskeemis, on teenuse väär-, ala- ja liigkasutamine vähetõenäoline
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>	Väga väike
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>	Pole prognoositav
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Pole mõttekas.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.

1. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky KS, Larsen P (2016) Williams Textbook of Endocrinology 13th Edition. Elsevier. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004
2. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW (2011) Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 96:632–642. doi: 10.1210/jc.2010-1942
3. Geer EB, Shafiq I, Gordon MB, Bonert V, Ayala A, et al. (2017) BIOCHEMICAL CONTROL DURING LONG-TERM FOLLOW-UP OF 230 ADULT PATIENTS WITH CUSHING DISEASE: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY. *Endocr Pract* 23:962–970. doi: 10.4158/EP171787.OR
4. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, et al. (2017) Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: A 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30326-1
5. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, et al. (2014) Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *lancet Diabetes Endocrinol* 8587:1–10. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X
6. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, et al. (2015) Treatment of cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *Transl Endocrinol*

Taotluse esitamise kuupäev	29.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Vallo Volke</i> <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
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>	