

## 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) nimi<sup>1</sup>. 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>	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	731 8549, [REDACTED]
1.4 Taotleja e-posti aadress	Pille.Taba@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Katrin Gross-Paju
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	Tel: [REDACTED]
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	katrin.gross-paju@keskhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Sclerosis multiplex</i> 'i ravi okrelizumabiga, 6-kuuline ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" 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)	

<sup>1</sup> 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)<sup>2</sup>
- 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)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- 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<sup>7</sup>

## 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on lisada Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu uus teenus nimetusega „*Sclerosis multiplex*’i ravi okrelizumabiga“, et võimaldada haiguse kulgu modifitseerivat ravi primaarselt progresseeruva *Sclerosis multiplex*’iga patsientidele ning parandada ägenemistega kulgeva *Sclerosis multiplex*’iga patsientide ravivõimalusi.

Okrelizumab on esimene ja seni ainus ravim, mis on efektiivne *Sclerosis multiplex*’i (SM) primaarselt progresseeruva vormi (PPSM) korral. Seni on primaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex* patsientide ravi vaid sümptomaatiline, mis vähendab SM sümptomeid (nt valu, väsimust, depressiooni, põiepidamatust, impotentsust ja spastilisust). Efektiivne haiguse kulgu mõjutav ravi, mis aeglustaks või peataks puude arengu või taastaks juba tekkinud puude, on primaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex* näidustusel puudunud. okrelizumabi registreerimisega (eus eeldatavalt 2018 jaanuaris) saab haiguskulgu modifitseeriv ravi primaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex* diagnoosiga patsientidele kättesaadavaks.

Lisaks on okrelizumab efektiivne ja soodsa ohutusprofiiliga ägenemiste ja remissioonidega *Sclerosis multiplex*’i korral. Kuigi ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex* raviks on võimalik kasutada juba mitmeid haiguse kulgu modifitseerivaid ravimeid, on nende efektiivsuse, talutavuse ja ohutuse profiilid väga erinevad (mõõduka tõhususe ja hea ohutuse kombinatsioonist kuni ravivõimalusteni, mis on efektiivsemad, aga seotud suurema tõsiste kõrvaltoimete riskiga) ning vajadus uute tõhusate, soodsa ohutusprofiiliga ja hea kasutusmugavusega ravimite järele on jätkuvalt olemas.

## 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

*Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille*

*Sclerosis multiplex*’i ravi

- Ägenemistega ja remissioonidega kulgevate *Sclerosis multiplex*’iga täiskasvanud

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> 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“

<p><i>korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p><b>NB!</b> <i>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.</i></p>	<p>patsientidel, kellel esineb kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud aktiivne haigus, ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• haiguse kestuse ja puude astme järgi varajases staadiumis primaarselt progresseeruva <i>Sclerosis multiplex</i>'iga patsientidel, kellel esinevad pildidiagnostiliselt põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused</li> </ul>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>Multiipel- e hulgiskleroos, <i>Sclerosis multiplex</i> RHK-10 kood G35</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p><i>Sclerosis Multiplex (SM)</i> on kesknärvisüsteemi krooniline progresseeruv autoimmuunne põletikuline haigus. SM on kõige sagedasem neuroloogiline haigus, mis põhjustab puude teket noortel täiskasvanutel.</p> <p>SM levimuseks Eestis hinnatakse umbes 100...110 juhtu 100 000 elaniku kohta, s.t. Eestis on hinnanguliselt umbes 1300...1500 SM-i diagnoosiga inimest.</p> <p>SM on noorte inimeste haigus, haigestumise tippaeg jääb 20. ja 29. eluaasta vahele. Naised haigestuvad ligi kaks korda sagedamini kui mehed.</p> <p>Tavaliselt tekivad varem tervetel noortel inimestel konkreetsed kaebused tasakaaluhäiretele, ja-jalgade nõrkusele, tundlikkusehäiretele. Aja jooksul võib neuroloogiline puue pöördumatult süveneda, lisanduda võivad soole- või põietegevuse häired, liikumishäired. Võib esineda kognitiivsete võimete langus, mis mõjutab oluliselt töövõimet, isikliku eluga toimetulekut ja psüühikahäirete (nt depressioon, ärevus) teket.</p> <p>SM-il eristatakse mitut alavormi. Kõige sagedasem on ägenemiste ja remissioonidega kulgev SM, mis esineb 80-90% patsientidest ja millele on iseloomulik ägenemiste ja remissioonide esinemine. Enamusel ägenemiste ja remissioonidega <i>sclerosis multiplexiga</i> patsientidest läheb haigus aja jooksul üle sekundaarse progresseerumisega SM-iks. 10-15% patsientidest diagnoositakse primaarselt progresseeruva kuluga SM, mille korral neuroloogiline leid süveneb pidevalt ilma ägenemiste esinemiseta.</p> <p>SM-i diagnoosivad ja ravivad neuroloogid. Haigust diagnoositakse 2001. aasta McDonald'i diagnoosikriteeriumite alusel, mida on täiendatud 2005. ja 2010. aastal ning mis on hetkel taas uuendamisel. SM-i RHK diagnoosikood on G35, haiguse alavormidel eraldi RHK koode ei ole.</p> <p>Kuratiivset ravi SM-i korral veel ei tunda.</p> <p>Primaarse progresseeruva SM-i raviks ei ole seni registreeritud ühtki haiguse kulgu modifitseerivat ravimit ning enamus sel näidustusel uuritud ravimeid on uuringutes osutunud ebaefektiivseks.</p> <p>SM-i ägenemistega kulgeva vormi raviks on seevastu registreeritud palju erinevaid haiguse kulgu modifitseerivaid ravimeid, millest enamus on kättesaadavad kas soodusravimitena või haiglateenustena ka Eestis. Reeglina alustatakse ravi soodsa riski-kasu suhtega beetainterferooni ja glatirameeratsetaadiga. Umbes 20-50% patsientidest jätkuvad esmavaliku ravi foonil patsientidel ägenemised ja/või oluline põletikuline aktiivsus MRT-s. Sellistel patsientidel võib vaja minna kõrgema efektiivsusega haiguskulgu muutvat ravi (nt fingolimood, natalizumab või alemtuzumab). Viimaste õigeaegne kasutamine ennetab ja/või pidurdab kesknärvisüsteemi kahjustus teket, säilitab patsientide töövõimet ning hoiab ära puude tekke. Paraku on nende ravimite ohutusprofiil vähem</p>	

soodne kui esmavaliku madalama efektiivsusega haiguskulgu muutvatel ravimitel. Nii on jätkuvalt olemas vajadus uute kõrge efektiivsuse, soodsa ohutusprofiiliga ja hea kasutusmugavusega SM ravimite järele.

10.11.2017 andis Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee CHMP positiivse hinnangu uuele ravimile okrelizumab (raviminimega Ocrevus) nii aktiivse haigusega SM-i ägenemistega vormide kui varase primaarselt progresseeruva SM-i raviks täiskasvanud patsientidel. Okrelizumab on esimene ja seni ainus ravim, millele primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*-i näidustusel on antud positiivne hinnang.

Okrelizumab on rekombinantne humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on suunatud CD20 ekspressiooniga B-lümfotsüütide vastu. Okrelizumabi kliinilist tõhusust ja ohutust on uuritud ja uuritakse mitmete autoimmuunse geneesiga haiguste puhul, nagu reumatoidartriit, süsteemne erütematoosluupus, luopusnefriit ja SM. SM-i III faasi kliiniliste uuringute programm koosnes kahest uuringust RRSM-i ja ühest uuringust PPSM-i näidustusel. Uuringuis osales ligi 2400 patsienti üle maailma, sh 12 RRSM -iga patsienti Eestist. Uuringutes näidati okrelizumabi efektiivsust ja soodsat ohutusprofiili nii ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex*-i kui primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*-i näidustusel.

Euroopa Komisjoni kinnitust ja Ocrevuse registreerimist Euroopa Liidus on oodata jaanuaris 2018.

#### 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).*

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „multiple sclerosis“ ja „ocrelizumab“, valikukriteeriumiks olid kliinilised uuringud ning täistekstina kättesaadavad artiklid.

Otsingu tulemusel leiti kolm kliiniliste uuringute tulemuste publikatsiooni, millest taotluses on kajastatud kaks III faasi uuringute publikatsiooni. Kolmandat, II faasi uuringu publikatsiooni antud taotluses ei kajastata, kuna hilisema faasi uuringute tulemused on taotluses kajastatud.

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

**Primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*-i näidustus**

**III faasi uuring WA25046 / ORATORIO (n=732) <sup>1</sup>**

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

Primaarselt progresseeruva SM diagnoosiga patsiendid. 732 patsienti randomiseeriti suhtes 2:1 okrelizumabi (OCR) ja platseebo (PBO) rühmadesse. Haigus oli varajases staadiumis vastavalt põhilistele uuringusse kaasamise kriteeriumidele:

- vanus 18...55 aastat (kaasa arvatud),
- EDSS skriiningu ajal 3,0...6,5 punkti,
- haiguse kestus SM-i sümptomite algusest vähem kui 10 aastat patsientidel skriiningu aegse EDSS skooriga  $\leq 5,0$  või vähem kui 15 aastat patsientidel skriiningu aegse EDSS skooriga  $> 5,0$ .

Demograafiliste ja ravieelsete näitajate osas olid rühmad hästi tasakaalustatud:

	OCR (n=488)	PBO (n=244)
Keskmine vanus (aastates)	44,7	44,4
Vanusevahemik uuringusse kaasamisel (aastates)	20...56	18...56
Mehi/naisi (%)	51,4/48,6	49,2/50,8
Haiguse keskmine/ mediaankestus alates primaarselt progresseeruv <i>sclerosis multiplex</i> -i diagnoosimisest (aastates)	2,9/1,6	2,8/1,3
Keskmine EDSS skoor	4,7	4,7

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Okrelizumab 600 mg intravenoosse infusioonina iga 6 kuu järel:

- esimene annus 2 x 300 mg intravenoosse infusioonina 2-nädalase vahega ning
- järgnevad annused ühe 600 mg intravenoosse infusioonina.

Ravimi manustamisele eelnes premedikatsioon intravenoosse metüülprednisolooniga (100 mg) ja valikulise antihistamiinikumi ja antipüreetikumi/valuvaigistiga.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Platseebo intravenoosse infusioonina uuringuravimile sarnase skeemiga

Premedikatsioon sarnaselt okrelizumabi rühmaga

4.2.4 Uuringu pikkus

Juhupõhine (minimaalselt 120 nädalat ja 253

	kinnitatud puude süvenemise juhtu) Jälgimisaja mediaan oli OCR rühmas 3,0 aastat ja PBO rühmas 2,8 aastat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Patsientide osakaal, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine (defineeritud kui ravieelse EDSS skoori vähemalt 12 nädalat püsinud suurenemine $\geq 1,0$ punkti võrra patsientidel, kelle ravieelne skoor oli $\leq 5,5$ , või $\geq 0,5$ punkti võrra, kui ravieelne skoor oli $> 5,5$ )
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Okrelizumab-ravi saanud patsientidel oli 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemise risk 24% väiksem kui platseebo rühmas: - 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine esines 32,9% okrelizumabi ja 39,3% platseebo rühma patsientidest (HR 0,76; 95% CI 0,59–0,98; P=0,03)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	On parema jälgitavuse huvides toodud tabeli kujul pärast punkti 4.2.8
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

Enamuse teiseste tulemusnäitajate (nii kliiniliste kui radioloogiliste) osas oli okrelizumab platseebost oluliselt efektiivsem.

	OCR (n=488)	PBO (n=244)
Patsientide osakaal, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine	29,6%	35,7%
Riski vähenemine	25% (p=0,04)	
Kõnnitesti 25 jala läbimise aja protsentuaalne muutus ravi algusest kuni 120. nädalani	38,9%	55,1%
Kõndimisaja pikenemise suhteline vähenemine	29,3% (p=0,04)	
T2 hüperintensiivsete kollete mahu protsentuaalne muutus ravi algusest kuni 120. nädalani	-3,37	7,43
	(p<0,001)	
Ajumahu (peajaatroofia) protsentuaalne muutus 24. nädalast kuni 120. nädalani	-0,90	-1,09
Ajumahu kaotuse kiiruse suhteline vähenemine	17,5% (p=0,02)	
SF-36 füüsilise komponendi skoori protsentuaalne muutus ravi algusest kuni 120. nädalani	-0,73	-1,11
	(p=0,60)	

Okrelizumab lükkas oluliselt edasi haiguse progresseerumist ja vähendas kõndimiskiiruse

aeglustumist võrreldes platseeboga.

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

**RRSM näidustus:**

**III faasi uuringud WA21092 / OPERA I (n=821) ja WA21093 / OPERA II (n=835) <sup>2</sup>**

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.*

SM-i ägenemistega kulgevate vormidega patsiendid. 1656 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 okrelizumabi (OCR) ja beeta-1a-interferooni (IFN) rühmadesse.

Identse ülesehitusehitusega OPERA uuringutes osalesid ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex-iga* patsiendid,

- vanuses 18...55 aastat (kaasa arvatud),
- kellel oli haigus diagnoositud vastavalt 2010. a McDonaldi kriteeriumidele,
- EDSS skriiningu ajal 0,0...5,5 punkti ja
- kellel olid eelneva kahe aasta jooksul esinenud (kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud) haiguse aktiivsuse ilmingud.

Demograafiliste ja ravieelsete näitajate osas olid ravirühmad hästi tasakaalustatud:

	OPERA I (n=821)		OPERA II (n=835)	
	OCR (n=410)	IFN (n=411)	OCR (n=417)	IFN (n=418)
Keskmine vanus (aastates)	37,1	36,9	37,2	37,4
Vanusevahemik uuringusse kaasamisel (aastates)	18...56	18...55	18...55	18...55
Sooline jaotus (meeste %/ naiste %)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Haiguse keskmine/ mediaankestus alates diagnoosimisest (aastates)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Varem haigust modifitseerivat ravi mittesaanud patsiendid (%)	73,8	71,4	72,9	75,3
Keskmine ägenemiste arv viimase aasta jooksul	1,31	1,33	1,32	1,34
Gd-kontrasteeruvate T1 kolletega patsientide osakaal	42,5	38,1	39,0	41,4
Keskmine EDSS skoor	2,86	2,75	2,78	2,84

Uuringutesse kaasati aktiivse haigusega patsiendid. Nende hulka kuulusid nii haigust modifitseerivaid ravimeid mittesaanud kui eelnevalt ravitud ja ebapiisava ravivastuse (määratletuna kliiniliselt või pildidiagnostika abil) saavutanud patsiendid.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Okrelizumab 600 mg iga 6 kuu järel intravenoosse infusioonina:

- esimene annus 2 x 300 mg intravenoosse

	<p>infusioonina 2-nädalase vahega ning</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- järgnevad annused ühe 600 mg intravenoosse infusioonina.</li> </ul> <p>Ravimi manustamisele eelnes premedikatsioon intravenoosse metüülprednisolooniga (100 mg) ja valikulise antihistamiinikumi ja antipüreetikumi/valuvaigistiga.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Beeta-1a-interferoon (Rebif) 44 µg subkutaanse süstena 3 korda nädalas</p> <p>Premedikatsioon sarnaselt okrelizumabi rühmaga</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	2 aastat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Aastane ägenemiste määr (ARR)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Mõlemas uuringus oli aastane ägenemiste määr okrelizumabi rühmades oluliselt madalam kui beeta-1a-interferooni rühmades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OPERA I uuringus vastavalt 0,16 vrs 0,29 (määra suhteline vähenemine okrelizumabiga 46%; P&lt;0,001) ja</li> <li>- OPERA II uuringus vastavalt 0,16 vrs 0,29 (määra suhteline vähenemine okrelizumabiga 47%; P&lt;0,001)</li> </ul>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	On parema jälgitavuse huvides toodud tabeli kujul pärast punkti 4.2.8
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

Okrelizumab oli kõrges annuses beeta-1a-interferoonist oluliselt efektiivsem enamuse kliiniliste ja radioloogiliste tulemusnäitajate osas, nii kummaski uuringus eraldi kui eeldefineeritud kahe uuringu koondpopulatsiooni analüüsil.

Kliinilised/radioloogilised tulemusnäitajad	OPERA I (n=821)		OPERA II (n=835)		Koondpopulatsioon (n=1656)	
	OCR (n=410)	IFN (n=411)	OCR (n=417)	IFN (n=418)	OCR (n=827)	IFN (n=829)
Patsientide osakaal, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine	7,6	12,2	10,6	15,1	9,1	13,6
Riski vähenemine	43% (p=0,01)		37% (p=0,02)		40% (p<0,001)	
Patsientide osakaal, kellel esines vähemalt 12 nädala jooksul kinnitatud puude vähenemine	20,0	12,4	21,4	18,8	20,7	15,6
Suhteline suurenemine	61% (p=0,01)		14% (p=0,40)		33% (p=0,02)	
Patsientide osakaal, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude	5,9	9,5	7,9	11,5	6,9	10,5



süvenemine						
Riski vähenemine	43% (p=0,03)		37% (p=0,04)		40% (p=0,003)	
Ägenemisteta patsientide osakaal 96. nädalal	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%	80,0%	67,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)			
Patsientide osakaal, kellel puudusid haiguse aktiivsuse ilmingud (NEDA) 96. nädalal	47,9	29,2	47,5	25,1	47,7	27,1
Suhteline suurenemine	64% (p<0,001)		89% (p<0,001)		75% (p<0,001)	
T1 Gd-kontrasteerivate kollete keskmine arv MRT uuringu kohta	0,02	0,29	0,02	0,42	0,020	0,356
Suhteline vähenemine	94% (p<0,001)		95% (p<0,001)		94% (p<0,001)	
Uute ja/või suurenevate T2-hüperintensiivsete kollete keskmine arv MRT uuringu kohta	0,32	1,41	0,33	1,90	0,331	1,684
Suhteline vähenemine	77% (p<0,001)		83% (p<0,001)		80% (p<0,001)	
Ajumahu (peajuatroofia) protsentuaalne muutus 24. nädalast kuni 96. nädalani	-0,57	-0,74	-0,64	-0,75	-0,604	-0,744
Ajumahu kaotuse suhteline vähenemine	22,8% (p=0,004)		14,9% (p=0,09)		18,8% (p=0,002)	

Okrelizumab vähendas oluliselt ägenemisi, MRT põhjal mõõdetavat subkliinilist haiguse aktiivsust ja haiguse progresseerumist võrreldes subkutaanselt manustatava 44 µg beeta-1a-interferooniga.

Tulemused olid stabiilselt head nii mõlemas uuringus eraldi kui patsientide koondpopulatsioonis.

*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	
Kõrvaltoimed, mida kirjeldati okrelizumabi kasutamisel ägenemistega kulgeva või primaarselt progresseeruva <i>Sclerosis multiplex</i> 'i kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel, on järgnevalt toodud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras.	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u> : ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, gripp; <u>Uuringud</u> : immuunglobuliin M sisalduse vähenemine veres; <u>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</u> : infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR)

Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	<p><u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>: sinusiit, bronhiit, suu herpes, gastroenteriit, hingamisteede infektsioon, viirusinfektsioon, <i>herpes zoster</i>, konjunktiviit, tselluliit;</p> <p><u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>: köha, katarr;</p> <p><u>Uuringud</u>: immuunglobuliin G sisalduse vähenemine veres;</p> <p><u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>: neutropeenia</p>
Rasked kõrvaltoimed	<p><u>Rasked ja eluohtlikud IRR-id</u></p> <p>ägenemiste ja remissioonidega <i>sclerosis multiplex-i</i> uuringutes OPERA I ja OPERA II tekkisid rasked IRR-id 2,4%-l ja eluohtlikud IRR-id 0,1%-l okrelizumabiga ravitud patsientidest.</p> <p>primaarselt progresseeruv <i>sclerosis multiplex-i</i> uuringus ORATORIO tekkisid rasked IRR-id 1,4%-l okrelizumabiga ravitud patsientidest, eluohtlikke IRR-e ei esinenud.</p> <p><u>Tõsised infektsioonid</u></p> <p>ägenemiste ja remissioonidega <i>sclerosis multiplex-i</i> uuringutes OPERA I ja OPERA II tekkisid tõsised infektsioonid 1,3%-l okrelizumabi ja 2,9%-l beeta-1a-interferooni saanud patsientidest. Tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemist täheldati 2. ja 3. aasta vahel, kuid mitte järgnevatel aastatel.</p> <p>primaarselt progresseeruva <i>sclerosis multiplex-i</i> uuringus ORATORIO tekkisid tõsised infektsioonid 6,2%-l okrelizumabi ja 6,7%-l platseebot saanud patsientidest. Tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemist ei täheldatud.</p> <p>Oportunistlikke infektsioone, progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML), B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumist ei kirjeldatud.</p> <p><u>Lümfopeenia</u></p> <p>Ligikaudu 1%-l okrelizumabiga ravitud patsientidest esines 3. raskusastme lümfopeenia (<math>200 \dots 500</math> rakku/<math>\text{mm}^3</math>). Ühelgi patsiendil ei teatatud 4. raskusastme lümfopeeniast (<math>&lt; 200</math> rakku/<math>\text{mm}^3</math>).</p> <p><u>Neutropeenia</u></p> <p>Üks 3. raskusastme (<math>500 \dots 1000</math> rakku/<math>\text{mm}^3</math>) ja üks 4. raskusastme neutropeeniaga (<math>&lt; 500</math> rakku/<math>\text{mm}^3</math>) patsient vajasis spetsiifilist ravi granulotsüütide kolooni stimuleeriva faktoriga ning pärast seda episoodi jätkasid ravi okrelizumabiga.</p> <p><u>Kasvajad</u></p> <p>Kliinilistes uuringutes täheldati okrelizumabiga ravitud patsientidel pahaloomuliste kasvajate (sealhulgas</p>

	rinnavähkide) suuremat arvu võrreldes kontrollrühmadega. Esinemissagedus jäi siiski SM-i populatsioonis oodatava tavasageduse piiridesse.
Võimalikud tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid Ülitundlikkusreaktsioonid Infektsioonid
<p><b>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</b></p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p> <p><u>Infusiooniga seotud reaktsioonide ja ülitundlikkusreaktsioonide</u> ravi sõltub reaktsiooni raskusest. Kerged ja keskmise raskusega reaktsioonid tavaliselt ravi ei vaja ja taanduvad infusiooni aeglustamise või ajutise peatamise järgselt. Raske või eluohtliku reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon otsekohe lõpetada ja patsient peab saama sobivat ravi (adrenaliin, antihistamiinikumid, kortikosteroidid, kopsude kunstlik ventilatsioon vm). Eluohtliku reaktsiooniga patsientidel tuleb ravi okrelizumabiga alaliselt lõpetada. Raskete reaktsioonide korral tohib ravi jätkata ja infusiooni uuesti alustada, aga alles pärast kõigi sümptomite taandumist ning vähendatud kiirusega.</p> <p><u>Infektsioonide</u> ravi toimub vastavalt konkreetsele infektsioonile ja kohalikule ravipraktikale. Vastavalt olukorrale võib olla vaja kasutada nt antiviraalseid, antibakteriaalseid ravimeid ja/või sümptomaatilist ravi.</p> <p><u>Sügava neutroopenia</u> korral võib väga harvadel juhtudel olla vajalik ravi granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (nt filgrastiim).</p>	
<p><b>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</b></p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p> <p>Ei ole kohane, kuna tõendus põhise andmed kliiniliste uuringute alusel on olemas ja eespool kirjeldatud.</p>	

## 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.*

primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex-i* korral alternatiiv puudub.

ÄGENEMISTE JA REMISSIOONIDEGA SCLEROSIS MULTIPLEX korral käsitleme alternatiivina beetainterferoone, kuna okrelizumabi kliinilistest uuringutest on olemas otsesed tõendus põhised võrdlusandmed Rebifiga (beeta-1a-interferoon) ja erinevate interferoonide efektiivsust ja ohutust peetakse grupisiseselt võrreldavaks. Lisaks on okrelizumab näidustatud aktiivse haiguse tunnustega ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex-i* raviks, s.t. näidustuse kohaselt võib haiguse aktiivsuse esinemisel alustada SM-i ravi kohe okrelizumabiga.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
Märkida, millise loetelu	Märkida alternatiivse raviviisi	Vajadusel lisada siia tulpa

<i>(tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>täpsustav info</i>	
Soodusravimid	Beetainterferoonid	Sealhulgas: - beeta-1a-interferoonid Rebif ja Avonex, - beeta-1b-interferoonid Betaferon ja Extavia, - beeta-1a-peginterferoon Plegridy	
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><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></p>			
<p>Rahvusvahelisi tõendus põhiseid SM ravijuhiseid hetkel ei ole. Praktiliselt kõik avaldatud SM ravijuhised on riigipõhised ning lähtuvad ravimite näidustustest ja kohalikest rahastamistingimustest.</p> <p>Tõendus põhised MS ravijuhised on hetkel koostamisel ja valmimas nii Euroopas kui Ameerikas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ECTRIMS (<i>European Committee for Research and Treatment of Multiple Sclerosis</i>) ja EAN (<i>European Academy of Neurology</i>) ravijuhiseid tutvustati 2017. aastaECTRIMS kongressil. Lõplike ravijuhiste publitseerimist on oodata 2018. aastal.</li> <li>-ACTRIMS (<i>American Committee for Research and Treatment of Multiple Sclerosis</i>) ja AAN (<i>American Academy of Neurology</i>) ravijuhised on alles välja töötamisel. Publitseerimist oodatakse samuti 2018. aastal.</li> </ul>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
<i>ECTRIMS-EAN clinical practice guideline on pharmacological management of multiple sclerosis</i> <sup>3</sup>	2018*	<p><u>Primaarselt progresseeruv sclerosis multiplex</u></p> <p>Soovitus 7. primaarselt progresseeruva sclerosis multiplex patsientide raviks on ainsa ravivõimalusena soovitatud kaaluda okrelizumabi. Alternatiivset ravi ega ravijuhiste soovitusi primaarselt progresseeruva sclerosis multiplex korral ei ole.</p> <p><u>Ägenemiste ja remissioonidega sclerosis multiplex</u></p>	Ootab EU registreerimist ( <i>Pending European approval</i> )

	<p>Soovitus 3.</p> <p>Aktiivse ägenemiste ja remissioonidega <i>sclerosis multiplex</i>-ga patsientidele (kliinilise ägenemise ja/või aktiivsete kolletega aju MRT-l) soovitatakse pakkuda varast ravi HMR-dega.</p> <p>Kuigi konkretseid ravimeid ei ole soovitusel välja toodud, laieneb soovitus kõigile HMR-tele (sh okrelizumabile ja beetainterferoonidele).</p>	Tugev
	<p>Soovitus 4.</p> <p>Aktiivse ägenemiste ja remissioonidega <i>sclerosis multiplex</i>-i korral käsitletakse ravimeid võrdsetena ning soovitatakse ravimi valikul lähtuda patsiendi isikupärast ja kaasuvatest haigustest, haiguse raskusastmest, ravimi ohutusprofiilist ja kättesaadavusest. Konkreetseid soovitusi ravimite lõikes (sh ei okrelizumabi ega beetainterferoonide osas) ei ole toodud.</p>	<i>Consensus statement</i>

### 5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

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

#### Primaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*

Primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*-i näidustusel okrelizumabile tõenduspõhiseid ravialternatiive ei ole.

III faasi uuringus ORATORIO oli okrelizumab annuses 600 mg platseebost oluliselt efektiivsem kõigi olulisemate efektiivsuse tulemusnäitajate osas.

- 12 ja 24 nädala jooksul kinnitatud puude progresseerumise vähenemisel
- 25-jala kõnnitesti aja pikenemise pidurdamisel ravi algusest kuni 120. nädalani
- T2 hüperintensiivsete kollete mahu vähenemisel ravi algusest kuni 120. nädalani
- aju mahu languse vähenemisel 24. nädalast kuni 120. nädalani

Ravi okrelizumabiga oli hästi talutav. Okrelizumabi ohutusprofiil primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*-iga haigetel oli platseeboga võrreldav.

#### Ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex*

III faasi uuringutes OPERA I ja OPERA II oli okrelizumab annuses 600 mg oluliselt efektiivsem kui

nahaalusi manustatud kõrges annuses (44 mg) manustatud beeta-1a-interferoon (Rebif).

Tulemused olid sarnaselt head mõlemas uuringus, läbivalt eri ajahetkedel ning nii esmase kui peamiste teiseste (nii kliiniliste kui radioloogiliste) tulemusnäitajate osas:

- aastase ägenemiste määra vähenemisel
- puude süvenemise vähenemisel
- MRT uuringul hinnatavate ajukollete arvu vähenemisel
- aktiivse haiguseta patsientide osakaalu tõusmisel.

Ravi okrelizumabiga oli hästi talutav. Okrelizumabi ohutusprofiil oli võrreldav ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex*-iga haigetel standardraviks oleva beeta-1a-interferooniga.

## 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 osutamine toimub kas päevastatsionaari või statsionaari tingimustes.

Okrelizumab-ravi peab alustama ja jälgima neuroloogiliste haiguste diagnoosimis- ja ravikogemusega neuroloog, kellel on võimalus raskete reaktsioonide, näiteks raskete IRR-ide ravi võimalused.

Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha patsiendi immuunstaatus, sest immuunkomprimeeritud patsiente (nt kellel esineb lümfopeenia, neutropeenia, hüpogamma-globulineemia) ei tohi okrelizumabiga ravida.

Okrelizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina sagedusega kord poolaastas.

Okrelizumabi infusioonilahuse valmistab ette tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist tehnikat. Ravimpreparaati tuleb enne manustamist lahjendada. Okrelizumabi intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks lahjendatakse ravimpreparaat infusioonikotti, mis sisaldab isotoonilist 0,9% naatriumkloriidi (300 mg/250 ml või 600 mg/500 ml), lõpliku kontsentratsioonini ligikaudu 1,2 mg/ml.

Enne igat okrelizumabi infusiooni tuleb manustada premedikatsiooniks 100 mg intravenooset metüülprednisolooni (või ekvivalenti) ligikaudu 30 minutit ja antihistamiinset preparaati ligikaudu 30...60 minutit enne infusiooni. Lisaks võib kaaluda ka antipüreetikumi (nt paratsetamooli) manustamist ligikaudu 30...60 minutit enne igat infusiooni.

Okrelizumab manustatakse kontrollitud kiirusel intravenoosse infusiooni teel selleks loodud veenitee kaudu, kasutades infusioonisüsteemi, mis sisaldab 0,2 või 0,22 mikronilist süsteemisest filtrit. Ravimi algannus on 600 mg, mis manustatakse kahe eraldi intravenoosse infusioonina; esimesele 300 mg infusioonile järgneb 2 nädalat hiljem teine 300 mg infusioon. Infusiooni alustatakse kiirusega 30 ml/tunnis 30 minuti jooksul. Infusiooni kiirust võib suurendada 30 ml/tunnis osade kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 180 ml/tunnis. Mõlema infusiooni kestus on ligikaudu 2,5 tundi. Järgnevad okrelizumabi annused manustatakse ühe 600 mg infusioonina iga 6 kuu järel. Järgnevaid annuseid võib manustada algkiirusega 40 ml/tunnis ja

suurendada seda 40 ml/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 200 ml/tunnis. Iga infusiooni kestus on ligikaudu 3,5 tundi.

Patsiente jälgitakse infusiooni ajal ja ühe tunni jooksul pärast infusiooni hoolikalt.

Kui infusiooni ajal või järel ilmnevad infusiooniga seotud reaktsioonid, tegutsetakse vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhisteile.

## 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)*

Teenust hakkavad osutama keskhaigla või regionaalhaigla neuroloogia osakonnad, kus on tingimused ja kogemused *Sclerosis multiplex*'i diagnoosiga patsientide ravimisel.

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

Okrelizumabi manustamine võib toimuda nii päevaravi kui ka statsionaari tingimustes.

### 7.3 Raviarve eriala

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

Taotletav teenus kuulub neuroloogia eriala kompetentsi.

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.*

Ei ole kohane.

### 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).*

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.

Ravi viib läbi bioloogilise ravi manustamises kogunud personal (neuroloogid ja erialaväljaõppega meditsiiniõed).

Ravimiga on kaasas detailne eestikeelne kasutusjuhend, kust on võimalik leida juhiseid nii infusioonilahuse kui patsiendi ettevalmistamiseks, infusiooni läbiviimiseks kui patsiendi jälgimiseks ravi ajal.

### 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 osutajatel on olemas kohene valmisolek ravimi kasutamiseks.

## 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Teenust ei ole Eestis osutatud
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

### 9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.1 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	2	20
2. aasta	20	2	40
3. aasta	30	2	60
4. aasta	40	2	80
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Bioloogilise ravi vajadus Eestis on oluliselt suurem kui praegu kättesaadavus. Eestis saab praegu ravi alla 10% ravi vajavatest inimestest, mujal näiteks Rootsis küünib bioloogilist ravi saavate <i>Sclerosis multiplex</i>'iga inimeste arv 50-80%. Muutused bioloogilise ravi vajadustes on tingitud <i>Sclerosis multiplex</i>'i ravijuhendite tõenduspõhistest muutustest ning uue näidustuse - primaarselt progresseeruva <i>Sclerosis multiplex</i>'i diagnoosiga inimeste lisandumisest haiguse kulgu modifitseeriva ravi näidustuste hulka.</p> <p>Okrelizumabi tõendatud hea efektiivsus ning soodne ohtusprofiil viitab ravimi eelistatud kaustamisele võrreldes teiste teise valiku bioloogiliste ravimitega.</p>			
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 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla	Neuroloogia	4
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Neuroloogia	2
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Neuroloogia	2
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Neuroloogia	1
SA Pärnu Haigla	Neuroloogia	1

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

*Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.*

Kood	Teenuse kasutamisel lisandub:	Kordi aastas
3075	Päevaravi	1. aastal 3 korda, edasi 2 korda
66202	Hemogramm viieosalise leukogrammiga	1. aastal 3 korda, edasi 2 korda
385R	Intravenoosne metüülprednisoloon (premedikatsioon)	1. aastal 3 korda, edasi 2 korda

10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

*Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.*

Primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex-i* korral alternatiivne teenus puudub.

Ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex-i* korral lisandub alternatiivse teenuse (beetainterferoon) kasutamisel:

Kood	Teenus	Kordi aastas
66202	Hemogramm viieosalise leukogrammiga	1. aastal 4 korda, edasi 2 korda
66706 x 2	Maksa transaminaasid (ALT, AST)	1. aastal 4 korda, edasi 2 korda
66706 x 3	Kilpnäärme funkts testid (FT3, FT4, TSH)	Enne ravi alustamist + vajadusel 1-2 korda aastas

10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

*Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus*

Okrelizumabi lisamine võib osaliselt asendada tervishoiuteenuste 346R koodiga teenust (50-75%), kuid kuna katmata vajadus on suur, siis haigete arv, kes saavad/vajavad bioloogilist ravi, ei vähene.

<p>teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</p>										
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Taotletava teenuse puhul võib olla tegemist nii uute kui olemasolevate ravijuhtudega – ägenemiste ja remissioonidega <i>Sclerosis multiplex</i>'i korral Primaarselt progresseeruva <i>Sclerosis multiplex</i>'iga patsientide juhud on SM-i spetsiifilised 100% uued ravijuhud.</p>									
<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>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasises jälgimisel: kuidas kasutatakse (raviarve puhul) annustamisskeem), ravi kestus/kuurid (ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid).</i> <i>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>zumab-ravi alustamist tuleb kõikidele teha HBV skriining. lähtuvalt kohalikust epidemioloogilisest Eesti patsiente enne bioloogilise ravi kriinida ka tuberkuloosi suhtes (ei ole i-spetsiifiline nõue).</p> <table border="1" data-bbox="606 846 1305 1079"> <thead> <tr> <th data-bbox="606 846 1053 900">Kood</th> <th data-bbox="1053 846 1066 900">Teenus</th> <th data-bbox="1066 846 1305 900">Kordi aastas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="606 900 1053 990">66700</td> <td data-bbox="1053 900 1066 990">HBsAg, HBcAg (HBV skriining)</td> <td data-bbox="1066 900 1305 990">Ühekordselt enne ravi alustamist</td> </tr> <tr> <td data-bbox="606 990 1053 1079">66708</td> <td data-bbox="1053 990 1066 1079">M tuberculosis gIFN (tuberkuloosi skriining)</td> <td data-bbox="1066 990 1305 1079">Ühekordselt enne ravi alustamist</td> </tr> </tbody> </table>	Kood	Teenus	Kordi aastas	66700	HBsAg, HBcAg (HBV skriining)	Ühekordselt enne ravi alustamist	66708	M tuberculosis gIFN (tuberkuloosi skriining)	Ühekordselt enne ravi alustamist
Kood	Teenus	Kordi aastas								
66700	HBsAg, HBcAg (HBV skriining)	Ühekordselt enne ravi alustamist								
66708	M tuberculosis gIFN (tuberkuloosi skriining)	Ühekordselt enne ravi alustamist								
<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>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Alternatiivne raviviisiga (beetainterferoon) ei kaasne teisi tervishoiuteenuseid ega soodusravimeid.</p>									
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Spetsiaalseid uuringuid mõju kohta töövõimetuse kestvusele ei ole läbi viidud. Kuna SM-i haigete puhul on tegemist suhteliselt noorte ja töövõimeliste patsientidega, siis on töövõimetuse kõrval oluline ka see, kui kaua viibib patsient ravi tõttu tööst eemal. Okrelizumab-ravi saavad patsiendid vajavad ravi tõttu töölt vabastamist vaid 2-3 päeval aastas. Ägenemiste ja remissioonidega <i>sclerosis multiplex</i>-i korral alternatiiviks olevaid beetainterferoone süstivad patsiendid küll ise 1-3 korda nädalas</p>									

	<p>(Plegridy korra 2 korda kuus), kuid kuna ravimi manustamine seostub tihti gripilaadsete reaktsioonidega, võib ravi patsiendi töövõimet okrelizumabist oluliselt enam mõjutada.</p> <p>Primaarselt progresseeruva <i>sclerosis multiplex-i</i> korral alternatiivravi puudub.</p> <p>Kui okrelizumabi mõju töövõimetusele ei ole uuritud, siis andmed selle kohta, et okrelizumab pidurdab puude teket, on olemas nii primaarselt progresseeruva <i>sclerosis multiplex-i</i> kui ägenemiste ja remissioonidega <i>sclerosis multiplexi</i> korral.</p> <p>Primaarselt progresseeruva <i>sclerosis multiplex-i</i> korral alternatiivne ravi puudub ja andmed puude kohta on olemas võrdluses platseeboga. ORATORIO uuringus oli okrelizumab-ravi saanud primaarselt progresseeruva <i>sclerosis multiplex-iga</i> patsientidel 12 ja 24 nädala jooksul kinnitatud puude progressioon vastavalt 24% ja 25% väiksem kui platseebo rühmas (<math>p=0,0321</math>; <math>p=0,0365</math>). Lisaks pidurdus okrelizumabiga liikumisfunktsiooni halvenemine: 25 jala kõnniaja pikenemine oli okrelizumabi rühmas 29,4% väiksem kui platseebo rühmas (<math>p=0,0404</math>). Kui lisaks kõnnitestiga hinnatud alajäsemete funktsioonile hinnati (<i>9-hole peg</i> testiga) ka ülajäsemete funktsiooni, siis selliselt hinnatud liitpuude progressiooni risk 12 ja 24 nädala jooksul oli okrelizumabiga vastavalt 26% ja 29% väiksem kui platseebo korral (<math>p=0,001</math>; <math>p&lt;0,001</math>).</p> <p>OPERA uuringutes oli ägenemiste ja remissioonidega <i>sclerosis multiplex-iga</i> patsientidel 12 ja 24 nädala jooksul kinnitatud puude progressiooni risk okrelizumabiga ravitud patsientidel 40% väiksem kui beeta-1a-interferooni rühmas (<math>p=0,0006</math>; <math>p=0,0025</math>).</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Ei ole võimalik hinnata, kuna sellekohased andmed puuduvad.</p>

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

*Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi*

maaletoomishind, hulgimüügi 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“

Okrelizumab registreeritakse Euroopa Liidus eeldatavalt jaanuaris 2018 (Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee CHMP andis positiivse hinnangu 10.11.2017), mistõttu ei ole ravimi hind hetkel teada.

Ravimi hinna küsimustes palume pöörduda ravimi müügiloa hoidja poole.

Kontaktandmed: [kadri.maegi-lehtsi@roche.com](mailto:kadri.maegi-lehtsi@roche.com).

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*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 hindamiseks<sup>8</sup>, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Okrelizumab registreeritakse Euroopa Liidus eeldatavalt jaanuaris 2018 (Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee CHMP andis positiivse hinnangu 10.11.2017), mistõttu ei ole ravimi hind hetkel teada ning tervishoiuökonomilisi andmeid hetkel võimalik esitada.

Tervishoiuökonomiliste andmete osas palume pöörduda ravimi müügiloa hoidja poole.

Kontaktandmed: [kadri.maegi-lehtsi@roche.com](mailto:kadri.maegi-lehtsi@roche.com).

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse 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 tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Kanada (pCODR) <sup>4</sup>	Detsember 2017	Soovib okrelizumabi rahastamist ägenemistega kulgevate <i>Sclerosis multiplex</i> ’i vormidega patsientidel, kelle esineb aktiivne haigus, juhul kui on täidetud järgmised tingimused: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ravi viib läbi vajalikke teadmisi ja oskusi omav meditsiinipersonal</li> <li>- ravimi müügiloa hoidja langetab hinda vastavalt CADTH ekspertkomisjoni poolt väljatoodud tasemele.</li> </ul> Kulutõhususe hindamiseks on kasutatud kulukasulikkuse analüüsi võrrelduna hetkel

<sup>8</sup> [https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Ravimid/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

		<p>kasutatava alternatiivraviga ning täiendkulu tõhususe määr jäi suurusjärku 45 222 – 258 857 CAD.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0519_Ocrevus_ÄGENEMISTE_JA_REMISSIOONIDEGA_SCLEROSIS_MULTIPLEX%20_PE_Report.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0519_Ocrevus_ÄGENEMISTE_JA_REMISSIOONIDEGA_SCLEROSIS_MULTIPLEX%20_PE_Report.pdf</a></p>
Austraalia (PBAC) <sup>5</sup>	Oktoober 2017	<p>Austraalia PBAC soovib ravi okrelizumabiga ägenemistega kulgevate <i>Sclerosis multiplex</i>’i vormide korral. Kulutõhususe hindamiseks viidi läbi kuluvähendamise analüüs võrrelduna fingolimoodiga, sest tegu on efektiivsusest samaväärsete (<i>non-inferior</i>) preparaatidega.</p> <p><a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/ocrelizumab-psd-july-2017">http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/ocrelizumab-psd-july-2017</a></p>
Ühendkuningriik (NICE) <sup>6</sup>	Oktoober 2017	<p>Okrelizumabi kulutõhusus on hindamisel nii <i>Sclerosis multiplex</i>’i ägenemistega kulgevate vormidega kui primaarselt progresseruva <i>Sclerosis multiplex</i>’i diagnoosiga patsientidel. Publikatsioon on oodata 25. juuli 2018.</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/Search?q=ocrelizumab">https://www.nice.org.uk/Search?q=ocrelizumab</a></p>
Iirimaa (NCPE) <sup>7,8</sup>	November 2017	<p>Okrelizumabi kulutõhusus on ravimi müügiloa hoidja poolt esitamisel nii <i>Sclerosis multiplex</i>’i ägenemistega kulgevate vormidega kui primaarselt progresseruva <i>Sclerosis multiplex</i>’i diagnoosiga patsientidel. Publikatsioon pole veel avaldatud.</p> <p><a href="http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-ägenemiste-ja-remissioonidega-sclerosis-multiplex/">http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-ägenemiste-ja-remissioonidega-sclerosis-multiplex/</a>  <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-primaarselt-progresseeruv-sclerosis-multiplex/">http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-primaarselt-progresseeruv-sclerosis-multiplex/</a></p>

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

*Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.*

*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.*

Taotleme teenuse lisamist Haigekassa raviteenuste hinnakirja, kuna teenuse kõrge hinna tõttu ei suuda patsiendid selle ravi eest ise tasuda.

## 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Teenuse väärkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenust osutab kvalifitseeritud, vajalikke teadmisi ja oskusi omav meditsiinipersonal.
<i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku</i>	

väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.	
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>	Teenuse liigkasutamine on vähetõenäoline, kui ravimit/teenust kasutatakse vastavalt näidustusele ja tervishoiuteenuse rakendamise tingimustele.
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>	Primaarselt progresseeruva <i>sclerosis multiplex-i</i> korral võib ORATORIO uuringu tulemuste põhjal eeldada, et okrelizumab-ravist võiksid enim kasu saada nooremad ja ravieelsete T1 Gd kontrasteerivate kolletega patsiendid. Ägenemiste ja remissioonidega <i>sclerosis multiplex-i</i> korral ei ole OPERA uuringute andmeid analüüsidest leitud, et mingi patsiendi isikupära mõjutaks ravi tulemusi.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah (seoses tervishoiuteenuse osutajaga)
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>	
Ravi okrelizumabiga alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ägenemistega kulgevate <i>Sclerosis multiplex'i</i> vormidega täiskasvanud patsientidel, kellel esineb kliiniliselt või pildiagnostika abil määratletud aktiivne haigus, ja</li> <li>- haiguse kestuse ja puude astme järgi varajases staadiumis primaarselt progresseeruva <i>Sclerosis multiplex'iga</i> patsientidel, kellel esinevad pildiagnostiliselt põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused</li> </ul>	

### 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 paberikandjal koopiad.*

1. Montalban X, et al. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220.  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606468>
2. Hauser SL, et al. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601277>

3. <https://www.medscape.com/viewarticle/887730> ectrims juhised 2017
4. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0519\\_ocrevus\\_agenemiste\\_ja\\_remissioonidega\\_sclerosis\\_multiplex%20\\_pE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0519_ocrevus_agenemiste_ja_remissioonidega_sclerosis_multiplex%20_pE_Report.pdf)
5. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/ocrelizumab-psd-july-2017>
6. <https://www.nice.org.uk/Search?q=ocrelizumab>
7. [http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-agenemiste\\_ja\\_remissioonidega\\_sclerosis\\_multiplex/](http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-agenemiste_ja_remissioonidega_sclerosis_multiplex/)
8. [http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-primaarselt\\_progresseeruv\\_sclerosis\\_multiplex/](http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-primaarselt_progresseeruv_sclerosis_multiplex/)

Taotluse esitamise kuupäev	27.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Pille Taba (allkirjastatud digitaalselt)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	---