

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 Nefroloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	■
1.4 Taotleja e-posti aadress	nefro@online.ee
1.5 Kaastaotleja	Eesti Hematoloogide Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Ain.Kaare@kliinikum.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	ENS – prof.dr. Mai Rosenberg
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Mai.Rosenberg@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Ei ole
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Ravi kaplatsizumabiga omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura (aTTP) korral.
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	

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

- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Kaplatsizumab on uus immunoglobuliini molekul, mille toimemehhanismiks on interaktsiooni blokeerimine trombotsüütide ning von Willebrandi faktori vahel. Ravimi eesmärk on takistada raskeid trombootilisi tüsistusi trombootilis-trombotsütopeenilise purpura ägeda episoodi korral ning kiirendada vererakkude arvu ja funktsiooni normaliseerumist ägedas perioodis, sellega vähendades raskete ja mööduka raskusega tüsistuste arvu ning lühendades haiglasoleku perioodi. Eestis on võimalik patsientidele raviks kasutada terapeutilist plasmavahetust (TPV) ning immuunsupresseerivat ravi, mille foonil jääb siiski kõrge risk haiguse korduvaks ägenemiseks või refraktarse haiguse tekkeks. Kaplatsizumab vähendab oluliselt ravirefraktaarsete patsientide hulka, tõstes oodatavat elulemust ning patsientide elukvaliteeti.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! *Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll*

Näidustus: omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura (aTTP) episoodi ravi.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p><i>erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i></p>	
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Omandatud trombootilise trombotsütopeeniline purpura (aTTP) on ultra-haruldane haigus, millele on iseloomulik trombootiline mikroangiopaatia, trombotsütopeenia ja mikrovaskulaarne tromboos. aTTP võib põhjustada erineval määral kudede isheemiat ja kärbumist ning kaasneda võib enneaegne surm.</p> <p>Haigus tekib kui autoantikehad inhibeerivad ADAMTS13-i, ensüümi, mille ülesandeks on lõhustada ülisuuri von Willebrand faktori (ULvWF – <i>ultra-large von Willebrand</i>) multimeere (<i>Salder et al., 2008; Tsai et al., 1998; Peyvandi et al., 2010; Furlan et al., 1998</i>). Vähenenud ADAMTS13 aktiivsus põhjustab ULvWF multimeeride kobardumist ja seondumine trombotsüütidega viib vereliistakute kuhjumiseni. Vereliistakute kuhjumine põhjustab tõsist trombotsütopeeniat, koe isheemiat ja organi düsfunktsiooni (aju, süda ja neerud) ning võib viia akuutse tromboemboolse sündmuseni (nagu insult, südamelihase infarkt, venoosne tromboos) ja enneaegse surmani (<i>Scully et al., 2012; Rajan 2016. Scully et al., 2008</i>)</p> <p>aTTP aastane haigestumus on 1,5-6 juhtu 1 miljoni inimese kohta Euroopas (<i>Miller et al., 2004; Veyradier et al., 2015; Scully et al., 2008; Hassan et al., 2015</i>) ja peamiselt on tegemist noorte või muidu tervete inimestega vanuses ~30-50 eluaastat (<i>Bennett et al., 2016</i>). Haigusel on eluaegne taastekke risk ja peale esmast aTTP episoodi esineb risk pikajalisteks kahjustusteks (<i>Miller et al., 2004; Bennet et al., 2011; Terrel 2005; Kremer et al., 2017; Reese et al., 2013</i>). Eestis ei ole aTTP esinemissagedus täpselt teada ning patsientide arv on hinnanguline. Võttes arvesse momendi kliinilist kogemust, võib esineda Eestis 1-2 juhtu aastas.</p> <p>aTTP diagnoosimiseks ei ole ühte kindlat diagnostilist analüüsi (<i>Scully et al., 2012</i>). Diagnoos põhineb kliinilisel sümptoomidel ja vereanalüüsidel (<i>Rajan et al., 2016</i>). Kliinilises praktikas kasutatakse ADAMTS13 analüüsi aTTP diagnoosi kinnitamiseks ja patsiendi ravi jälgimiseks, kuna ravi plasmafereesiga tuleb alustada enne, kui ADAMTS13 analüüsi vastused on teada. ADAMTS13 defitsiitsus (<10%) on aktsepteeritud ägeda ja kroonilise aTTP biomarkerina patsiendi käsitluses (<i>Scully et al., 2012</i>).</p> <p>Ägeda aTTP episoodi ajal on kriitiliseks ravi eesmärgiks saada mikrovaskulaarne tromboos kiiresti kontrolli alla, keskendudes autoimmuunse protsessi kontrollimisele (<i>Scully et al., 2012; Veyradier et al., 2015; Saorde et al., 2014</i>). Täna kasutatakse aTTP raviks plasmavahetust (PEX -plasma exchange) kombinatsioonis immuunsupressiivse raviga (edaspidi siin SoC), mis peaks tagama remissiooni, kuid need ravivõtted on seotud pika hospitaliseerimise, tsentraalse veenikateetri paigaldamise ja plasmaülekanne võimalike kõrvaltoimetega (AE – <i>adverse events</i>). Arvestada tuleb, et märkimisväärne osa patsientidest on refraktoorsed antud ravile ja/või esineb haiguse</p>	

taasteke. Kirjanduse andmetel on aTTP episoodi mitteravimise korral on suremus kuni 90% ja tänase kättesaadava ravi korral on suremus kuni 20% (Han et al., 2015; Benhamou et al., 2015).

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura“, valikukriteeriumiks olid kliinilised uuringud ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid. Otsingu tulemusena leiti 3 artikli kahest (TITAN ja HERCULESE) uuringust, millest taotluses on kajastatud ainult HERCULES (III faasi) uuringu tulemused, kuna TITAN oli vaid ühepoolse pimemenetlusega II faasi uuring.

1. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK; HERCULES Investigators.
N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311. Epub 2019 Jan 9.
2. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.
J Thromb Haemost. 2017 Jul;15(7):1448-1452
Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, Callewaert F, De Winter H, Zeldin RK.
3. *J Thromb Haemost.* 2017 Jul;15(7):1448-1452. doi: 10.1111/jth.13716. Epub 2017 Jun 5.
Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, DUBY C, Tersago D; TITAN Investigators.
N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1505533.

Eesti nefroloogide ja hematoloogide hinnangul on patsiendipopulatsioonid HERCULESE uuringus ning Eesti kliinilises praktikas võrreldavad ning olulisi erinevusi ei esine.

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhjususe andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>HERCULES</p> <p>Topeltpime, platseebo-kontrolliga uuringusse randomiseeriti omandatud trombotsütopeenilise purpura (aTTP) episoodiga patsiendid vastavalt 1:1 suhtele kaplatsizumabi või platseebo (lisaks SoC ravile, mis sisaldas igapäevast TPV ja immunosupressiivset ravi) gruppi. Uuringusse kuulus 145 patsienti. Patsientide vanus jäi vahemikku 18...79 aastat (keskmine - 46 aastat).</p> <p>Pooltel patsientidel oli nende esimene aTTP episood. Haiguse avaldumise sümptoomid ja laboratoorsed näitajad olid aTTP'le iseloomulikud.</p> <table border="1" data-bbox="515 577 1487 981"> <thead> <tr> <th>Peamised demograafilised andmed ja algnäitajad</th> <th>Kaplatsizumab N=72</th> <th>Platseebo N=73</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keskmine vanus</td> <td>45 (18-75)</td> <td>47 (21-79)</td> </tr> <tr> <td>Naised (%)</td> <td>49 (68)</td> <td>71 (70)</td> </tr> <tr> <td>Esimese episood (%)</td> <td>48 (67)</td> <td>34 (47)</td> </tr> <tr> <td>Korduv episood (%)</td> <td>24 (33)</td> <td>39 (53)</td> </tr> <tr> <td>ADAMS13 (%)</td> <td>58 (81)</td> <td>65 (89)</td> </tr> <tr> <td><10%</td> <td>13 (18)</td> <td>7 (10)</td> </tr> <tr> <td>≥10%</td> <td>1 (<1)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>andmed puuduvad</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Trombotsüütide lähtearvu mediaanväärtus/mm³</td> <td>24,000 (3,000-119,000)</td> <td>25,000 (9,000-133,000)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kaasuv ravi</p> <table border="1" data-bbox="515 1014 1487 1440"> <thead> <tr> <th>Immunosupressioon</th> <th>Kaplatsizumab N=72</th> <th>Platseebo N=73</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>glükokortikosteroidid</td> <td>69 (96)</td> <td>71 (97)</td> </tr> <tr> <td>rituximab</td> <td>28 (39)</td> <td>35 (48)</td> </tr> <tr> <td>mycophenolate mofelin</td> <td>6 (8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>hydroxychloroquine</td> <td>2 (3)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>bortezomib</td> <td>2 (3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>cyclophosphamide</td> <td>1 (1)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>cyclosporin</td> <td>1 (1)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>Muu ravi</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>splenektoomia</td> <td>2 (3)</td> <td>6 (7)</td> </tr> <tr> <td>immunoglobuliini kontsentradi infusioon</td> <td>4 (6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Immunoabsorptsioon</td> <td>1 (1)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Peamised demograafilised andmed ja algnäitajad	Kaplatsizumab N=72	Platseebo N=73	Keskmine vanus	45 (18-75)	47 (21-79)	Naised (%)	49 (68)	71 (70)	Esimese episood (%)	48 (67)	34 (47)	Korduv episood (%)	24 (33)	39 (53)	ADAMS13 (%)	58 (81)	65 (89)	<10%	13 (18)	7 (10)	≥10%	1 (<1)	1 (<1)	andmed puuduvad			Trombotsüütide lähtearvu mediaanväärtus/mm ³	24,000 (3,000-119,000)	25,000 (9,000-133,000)	Immunosupressioon	Kaplatsizumab N=72	Platseebo N=73	glükokortikosteroidid	69 (96)	71 (97)	rituximab	28 (39)	35 (48)	mycophenolate mofelin	6 (8)	0	hydroxychloroquine	2 (3)	1 (1)	bortezomib	2 (3)	0	cyclophosphamide	1 (1)	1 (1)	cyclosporin	1 (1)	1 (1)	Muu ravi			splenektoomia	2 (3)	6 (7)	immunoglobuliini kontsentradi infusioon	4 (6)	0	Immunoabsorptsioon	1 (1)	0
Peamised demograafilised andmed ja algnäitajad	Kaplatsizumab N=72	Platseebo N=73																																																																	
Keskmine vanus	45 (18-75)	47 (21-79)																																																																	
Naised (%)	49 (68)	71 (70)																																																																	
Esimese episood (%)	48 (67)	34 (47)																																																																	
Korduv episood (%)	24 (33)	39 (53)																																																																	
ADAMS13 (%)	58 (81)	65 (89)																																																																	
<10%	13 (18)	7 (10)																																																																	
≥10%	1 (<1)	1 (<1)																																																																	
andmed puuduvad																																																																			
Trombotsüütide lähtearvu mediaanväärtus/mm ³	24,000 (3,000-119,000)	25,000 (9,000-133,000)																																																																	
Immunosupressioon	Kaplatsizumab N=72	Platseebo N=73																																																																	
glükokortikosteroidid	69 (96)	71 (97)																																																																	
rituximab	28 (39)	35 (48)																																																																	
mycophenolate mofelin	6 (8)	0																																																																	
hydroxychloroquine	2 (3)	1 (1)																																																																	
bortezomib	2 (3)	0																																																																	
cyclophosphamide	1 (1)	1 (1)																																																																	
cyclosporin	1 (1)	1 (1)																																																																	
Muu ravi																																																																			
splenektoomia	2 (3)	6 (7)																																																																	
immunoglobuliini kontsentradi infusioon	4 (6)	0																																																																	
Immunoabsorptsioon	1 (1)	0																																																																	
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Kaplatsizumab + standardravi (terapeutiline plasmavahetus koos immuunsupresseeriva raviga).</p> <p>Kaplatsizumabi manustamine intravenoosselt algdoosina 10 mg enne uuringu esimest plasmavahetust, edaspidi subkutaanselt 1 x päevas 10 mg plasmavahetuse ajal ning 30 päeva peale viimast protseduuripäeva. Kui ravi lõppedes oli viiteid jätkuvalt püsivale düsimmunoloogilisele seisundile, mis viitab kõrgele retsidiivi võimalikkusele, soovitati uuringu läbiviijatel jätkata kaplatsizumab-ravi veel kuni 4 nädalat.</p> <p>Kui uuringuravimi kasutamise ajal ilmnis haiguse taasteke, viidi patsiendid üle avatud ravile kaplatsizumabiga. Neid raviti taas kogu igapäevase TPV lõpuni ja 30 päeva pärast seda. Kui selle raviperioodi lõpus oli tõendeid haiguse aktiivsuse püsimisest, võis avatud ravi kaplatsizumabiga pikendada nädala maksimaalselt 4 nädalat, optimeerides</p>																																																																		

	<p>samas ka immunosupressiooni. Kui jälgimisperioodi vältel tekkis haiguse retsidiiv (st pärast kõigi uuringuravimite kasutamise lõpetamist), siis ravi uuringuravimiga ei taasalustatud ning taastekkinud haigust raviti standardraviga.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo lisaks standardravile (igapäevane plasmavahetus + immunosupressioon)</p> <p>Platseebo manustamine intravenoosse algdoosina enne esimest plasmavahetust, edaspidi subkutaanselt 1 x päevas TPV ajal ning 30 päeva peale viimast protseduuripäeva. Kui ravi lõppedes oli viiteid jätkuvalt püsivale düsimmunoloogilisele seisundile, mis viitab kõrgele retsidiivi võimalikkusele, soovitati uuringu läbiviijatel jätkata platseeboga ravi veel kuni 4 nädalat.</p> <p>Kui uuringuravimi kasutamise ajal ilmnis haiguse taasteke, viidi patsiendid üle avatud ravile kaplatsizumabiga. Neid raviti taas kogu igapäevase vereplasma vahetusperioodi lõpuni ja 30 päeva pärast seda. Kui selle raviperioodi lõpus oli tõendeid haiguse aktiivsuse püsimisest, võis avatud ravi kaplatsizumabiga pikendada nädala maksimaalselt 4 nädalat, optimeerides samas ka immunosupressiooni. Kui jälgimisperioodi vältel haigus taastekkis (st pärast kõigi uuringuravimite kasutamise lõpetamist), siis ravi uuringuravimiga ei taasalustatud ning taastekkinud haigust raviti standardraviga.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Topeltpimemeetodi perioodil oli kaplatsizumabiga ravi mediaankestus 35 päeva.</p> <p>Patsiente jälgiti 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui jälgimisperioodi vältel haigus taastekkis (st pärast kõigi uuringuravimite kasutamise lõpetamist), siis ravi uuringuravimiga ei taasalustatud ning taastekkinud haigust raviti standardraviga.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmane tulemusnäitaja oli aeg ravivastuseni, mida defineeriti kui aeg esimesest intravenoossest kaplatsizumabist/platseebost kuni trombotsüütide üldarvu normaliseerumiseni (üldarv vähemalt 150,000/mm³) koos plasmavahetuse lõpetamisega järgneva viie päeva jooksul.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Mediaanaeg trombotsüütide arvu normaliseerimiseni kaplatsizumabiga võrreldes platseeboga oli 2.69 päeva (95%CI, 1.89 ... 2.83) vs. 2.88 päeva (95% CI, 2.68 ... 3.56), P = 0.01. Igal ajahetkel oli kaplatsizumabi saavatel patsientidel tõenäosus 1.55 korda kõrgem trombotsüütide arvu normaliseerumiseks kui platseebot saavatel patsientidel (RR = 1.55; 95% CI 1.09... 2.19; P = 0.01).</p>

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teised tulemusnäitajad kliinilise olulisuse järgi järjestatult:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Liit-tulemusnäitaja aTTP-seotud surmajuhtude arvust, TTP uutest ägenemistest või tromboemboolilise episoodi esinemisest uuringu raviperioodis. 2. TTP uus ägenemine kogu uuringuaja jooksul (k.a jälgimisperiod)* 3. Ravirefraktaarne TTP 4. Organkahjustuse laboratoorsete näitajate normaliseerumine <p>Kliinilise olulise nimekirja mitte kaasatud tulemusnäitajad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Plasmavahetuse päevade arv ja vahetatud plasma koguhulk 2. Intensiivravis veedetud päevade arv ja kogu hospitaliseerimise ajaline pikkus 3. Suremuskordaja <p><i>*Ägenemist defineeriti kui uut trombotsüütide arvu langust, mis vajas plasmavahetuse taasalustamist peale varasemat trombotsüütide arvu normaliseerumist.</i></p> <p><i>Hiline ägenemine – ägenemine mis toimus 30 päeva jooksul viimasest plasmavahetusest</i></p> <p><i>Retsidiiv – ägenemine, mis toimus rohkem kui 30 päeva pärast viimast plasmavahetust.</i></p> <p>–</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Uuringu raviperioodis oli liit-tulemusnäitaja aTTP-seotud surmajuhtude arvust, TTP uutest ägenemistest või olulise tromboemboolilise episoodi esinemisest kaplatsizumabi grupis 12 % (9 pt) ja platseebo grupis 49% (36 pt). Erinevus esindab 74% madalamat esinemissagedust kaplatsizumabi grupis võrreldes platseeboga.</p> <p>Kogu uuringuperioodi jooksul, k.a 28-päevane jälgimisperiod, kui patsiendid ei saanud enam ei kaplatsizumabi ega platseebot, oli aTTP ägenemist kaplatsizumabi grupis 12% (9 pt) võrreldes 38% (28 pt) platseebo grupis. See tähendab 67% madalamat ägenemise episoodide esinemissagedust kaplatsizumabi grupis (P<0.001).</p> <p>Uuringuravi vältel kaplatsizumabi rühmas surmajuhtumeid ei esinenud, platseeborühmas oli neid 3.</p> <p>Kõik ägenemised platseebo grupis esinesid 30 päeva jooksul peale viimast plasmavahetust, seega täites hilise ägenemise definitsiooni. Kaplatsizumabi grupis oli ägenemist 3 patsiendil (kahel juhul infektsioonist tingitud ja teisel juhul oli tegemist kehva ravisoostumustega kaplatsizumabi osas); ülejäänud kuuel patsiendil toimus ägenemine jälgimisperiodis ja seega loeti nad vastavaks retsidiivi definitsioonile. Kõigil kuuel retsidiiviga patsiendil oli kaplatsizumab-ravi lõppedes ADAMTS13 aktiivsus jätkuvalt alla 10%, viidates aktiivsele käigusolevale autoimmuunprotsessile. Refraktaarne haigus kujunes 3 patsiendil platseebo grupis, mitte ühelgi kaplatsizumabi grupis. Organkahjustuse biomarkerite (laktaatdehüdrogenaas, kardiaalne</p>

	<p>troponiin, seerumi kreatiniin) normaliseerumine toimus varem kaplatsizumabi grupis kui platseebo grupis.</p> <p>Kogu raviperioodi vältel (kõigi patsientide puhul topeltpime ravimi/platseebo manustamise aeg ning ägenemisega patsientidel, kes vahetati avatud kaplatsizumabile ka avatud kaplatsizumabi manustamise periood) oli kaplatsizumabi saavatel patsientidel keskmine plasmavahetuse raviperiood 5.8 päeva võrreldes 9,4 päevaga platseebo grupis, seega 38% lühem plasmavahetusel baseeruva ravi periood kaplatsizumabi kasuks. Samuti oli oluliselt väiksem vahetatud plasma hulk (21.3 L kaplatsizumabi grupis vs 35.9 l platseebo grupis), vastates 41% väiksemale vajalikule plasma hulga. 65% lühem intensiivravi periood (3.4 päeva kaplatsizumabi grupis vs 9,7 päeva platseebo grupis) ning 315 lühem üldine hospitaliseerimise periood (9.9 päeva kaplatsizumabil, 14.4 päeva platseebol) oli samuti iseloomulikuks kaplatsizumabi grupis.</p> <p>Ravi kaplatsizumabiga vähendas vereplasmavahetusega päevade keskmist arvu, kasutatud vereplasma mahtu, intensiivraviosakonnas viibimise ja haiglaravi keskmist kestust uuringuravi ajal.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Platseebo</th> <th>Kaplatsizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Vereplasmavahetusega päevade arv</td> <td>Patsientide arv</td> <td>73</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>Keskmine (standardviga)</td> <td>9,4 (0,81)</td> <td>5,8 (0,51)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kasutatud vereplasma maht (liitrid)</td> <td>Patsientide arv</td> <td>73</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>Keskmine (standardviga)</td> <td>35,93 (4,17)</td> <td>21,33 (1,62)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Haiglaravi kestus (päevad)</td> <td>Patsientide arv</td> <td>73</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>Keskmine (standardviga)</td> <td>14,4 (1,22)</td> <td>9,9 (0,70)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Aeg intensiivravi osakonnas (päevad)</td> <td>Patsientide arv</td> <td>27</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Keskmine (standardviga)</td> <td>9,7 (2,12)</td> <td>3,4 (0,40)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ükski kaplatsizumabiga ravitud patsientidest (0/72) ei olnud ravi suhtes refraktaarne (määratletud kui trombotsüütide arvu kahekordistumise puudumine pärast 4-päevast standardravi ja LDH tõus), võrreldes kolme patsiendiga platseeborühmas (3/73).</p>			Platseebo	Kaplatsizumab	Vereplasmavahetusega päevade arv	Patsientide arv	73	71	Keskmine (standardviga)	9,4 (0,81)	5,8 (0,51)	Kasutatud vereplasma maht (liitrid)	Patsientide arv	73	71	Keskmine (standardviga)	35,93 (4,17)	21,33 (1,62)	Haiglaravi kestus (päevad)	Patsientide arv	73	71	Keskmine (standardviga)	14,4 (1,22)	9,9 (0,70)	Aeg intensiivravi osakonnas (päevad)	Patsientide arv	27	28	Keskmine (standardviga)	9,7 (2,12)	3,4 (0,40)
		Platseebo	Kaplatsizumab																														
Vereplasmavahetusega päevade arv	Patsientide arv	73	71																														
	Keskmine (standardviga)	9,4 (0,81)	5,8 (0,51)																														
Kasutatud vereplasma maht (liitrid)	Patsientide arv	73	71																														
	Keskmine (standardviga)	35,93 (4,17)	21,33 (1,62)																														
Haiglaravi kestus (päevad)	Patsientide arv	73	71																														
	Keskmine (standardviga)	14,4 (1,22)	9,9 (0,70)																														
Aeg intensiivravi osakonnas (päevad)	Patsientide arv	27	28																														
	Keskmine (standardviga)	9,7 (2,12)	3,4 (0,40)																														

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Peavalu, ninaverejooks, veritsus igemetest urtikaaria, palavik, kurnatus
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Ajuinfarkt, silmasisene veritsus, hematoom, düspnoe, hemoptüüs, hematomees, seedetrakti ülaosa verejooks, hemorroidiveritsus, pärasooleverejooks, kõhuseina hematoom, müalgia, hematuuria, menorraagia, vaginaalne veritsus, süstekoha veritsus, süstekoha

	sügelus, süstekoha erüteem, süstekoha nahareaktsioon, subarahnoidaalne veritsus
Rasked kõrvaltoimed	Kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime oli ninaverejooks. Pulmonaalne emboolia tekkis ühel patsiendil, kes kuulus kaplatsizumab + SoC gruppi HERCULES kliinilises uuringus.
Võimalikud tüsistused	Verejooksust tingitud tüsistused, aneemia, raskel juhul vajadus vereülekaneks. Tüsistuste raskusaste sõltub verejooksu lokaliseerimisest ja ägedusest.
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, 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.</i></p>	
<p>Kliinilistes uuringutes tekkisid veritsusjuhud erinevates organsüsteemides ega sõltunud ravi kestusest. Ehkki teatud juhtudel olid need tõsised ja nõudsid ravi, oli enamik isepiirduvad ja kõik lahenesid.</p> <p>Kliiniliselt olulise aktiivse veritsuse korral tuleb ravi kaplatsizumabiga katkestada. Vajadusel tuleb kaaluda von Willebrandi faktori kontsentratsiooni kasutamist hemostaasi korrigeerimiseks.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed</u> ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>	
NA	

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
Alternatiivi ei ole	Alternatiivi ei ole	
Kaplatsizumabi tuleb kasutada lisaks	Samaaegselt:	<ul style="list-style-type: none"> • Terapeutilisel plasmavahetusel olevad patsiendid vajavad enamasti ravi ajaks

terapeutilisele plasmavahetusele ja immuunsupressantidele	<ul style="list-style-type: none"> Plasmavahetus: 7760 Glükokortikosteroidid (prednisolone \geq 1 mg/kg kehakaalu kohta) 	hospitaliseerimist, raviprotseduurid toimuvad igapäevaselt või üle päeva, keskmine haiglasoleku aeg 10-20 päeva, protseduuride üldarv keskmiselt 12-24. Hospitaliseeritakse vajadusel intensiivraviosakonda, seisundi stabiliseerudes nefroloogia või hematoloogia osakonda. Keskmiselt vajavad patsiendid IROs viibimist 3-5 päeva.
		<ul style="list-style-type: none"> Ravim vajab pidevat veresuhkru monitoorimist, kuna on tugevalt hüperglükeemilise toimega.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
<i>British Society for Haematology's treatment protocol for aTTP</i>		Puuduvad	Tegemist on ultraharuldase haigusega, millel puuduvad rahvusvahelised ning riiklikud ametlikud ravijuhised ning ravi peamiseks aluseks on tõendus põhiste uuringute tulemused ning eksperthinnangud

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

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

Tegemist on lisaväärtusega olemasolevatele ravimeetoditele (plasmavahetus, immuunsupresseeriv ravi), mis võimaldab oluliselt lühendada intensiivravipäevade arvu, üldist hospitaliseerimise perioodi ning keerulisele ja potentsiaalsetele kõrvaltoimetega ravile (plasmavahetus ja glükokortikoid)

kuluvat raha ja aega. Kuna uus ravim vähendab oluliselt ägenemiste ning refraktaarse haiguse esinemissagedust, on sellel oluline positiivne mõju rasketele hilistüsistustele ning suremusnäitajatele.

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.

Esimene annus

10 mg kaplatsizumabi intravenoosse süstina enne plasmavahetust.

Järgmised annused

10 mg kaplatsizumabi subkutaanselt üks kord ööpäevas pärast igat plasmavahetuse lõpetamist kogu igapäevase plasmavahetusravi kestel; millele järgnevad subkutaansed süstid 10 mg kaplatsizumabi üks kord ööpäevas 30 päeva vältel pärast igapäevase plasmavahetusravi lõppu.

Kui selle perioodi lõpus on tõendeid lõplikult paranemata immuunhaigusest, siis on soovitatav immunosupressioonravi skeemi optimeerida ning jätkata kaplatsizumabi manustamist 10 mg subkutaanselt üks kord ööpäevas, kuni immuunhaiguse nähud kaovad (st ADAMTS13 aktiivsus normaliseerub püsivalt).

Kui plasmavahetust enam ei toimu, patsiendi seisund on hea ning hospitaliseerimisvajadus möödunud, võib kaplatsizumabi süsteid jätkata ambulatoorselt, kogenud arsti jälgimise all.

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)

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
SA Tartu Ülikooli Kliinikum

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

Kaplatsizumabi alustatakse statsionaarsel ravil oleva patsiendil, seisundi paranemisel jätkub ravi ambulatoorselt.

7.3 Raviarve eriala

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

Hematoloogia, nefroloogia ja intensiivravi

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 asjakohane. Teenust saab kasutada trombootiliste mikroangiopaatiate ravikogemustega terapeutilise plasmavahetuse võimaldavates keskustes, kus on võimalik kiire ADAMTS13 testimine

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 toimiks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Ravi kaplatsizumabiga peavad alustama ja jälgima trombootiliste mikroangiopaatiate ravikogemusega arstid. Tegu on tehniliselt standartse raviga, mis ülejäänud personali poolt eriväljaõpet ei vaja.

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.

On kasutatav terapeutilise plasmavahetuse kogemusega haiglates, kus on võimalik korraldada kiire ADAMTS13 testimine

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

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Kui teenuskood on per 1 süst, siis minimaalne kordade arv on : hospitaliseerimise aeg (10 päeva) + 30 päeva ambulatoorset ravi, seega 40 korda	
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	Ravijuhtude arv aastas sõltub sellest, mis kuul patsient ravi alustab. Kuna tegemist on	40

		ultra-haruldase haigusega, siis on ainus võimalus lähtuda keskmisest patsiendi vajadusest ühe episoodi kohta.	
2. aasta	1-2	40	40-80
3. aasta	1-2	40	40-80
4. aasta	1-2	40	40-80
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>			
Esinemissagedus on ligikaudu 1.5-6:1 000 000 kohta aastas, Eestis teadmata. Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) väljavõtte järgi diagnoositi aTTP viimase 15 aasta jooksul 9 patsienti, haigus võib olla aladiagnoositud. 2019 aasta jooksul on aTTPd diagnoositud PERHs 2 patsiendil.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida <u>konkreetsesse raviasutustesse</u>, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla või Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hematoloogia või Nefroloogia</i>	<i>NA kuna tegemist on ultra-haruldase haigusega</i>	

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

<p>10.1</p> <p>Tervishoiuteenus ed, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenus e koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Kindlasti lisandub plasmaferees, voodipäevad, analüüsid ja uuringud. Kuna tegemist on harvikaigusega, millel on võimalikud väga erinevad kudede isheemiaga seotud tüsistused, raske on pakkuda keskmist lisanduvate teenuste spektrit ja nende arvu, sest mõlemad sõltuvad patsiendi seisundist ja võimalikest komplikatsioonidest. Sellel põhjusel toome näite viimasest aTTP juhu raviarvest (patsient ravitud 2019.a PERH-s).</p> <table border="1" data-bbox="448 445 1482 1420"> <thead> <tr> <th>Teenuse</th> <th>kood</th> <th>kordade arv</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>II astme intensiivravi</td><td>2071</td><td>1,5</td></tr> <tr><td>III astme intensiivravi</td><td>2072</td><td>1,63</td></tr> <tr><td>hematoloogia</td><td>2065</td><td>7</td></tr> <tr><td>Sidekoehaigused või vaskuliidid, kht-ta</td><td>241N</td><td>1</td></tr> <tr><td>Õe triaaz EMOs</td><td>3102</td><td>1</td></tr> <tr><td>Oranzi TK käsitlus EMOs</td><td>3105</td><td>1</td></tr> <tr><td>Ravi metüülprednisolooniga 125mg</td><td>385R</td><td>4</td></tr> <tr><td>Sol Albumini 1g</td><td>4051</td><td>220</td></tr> <tr><td>Eritrotsüütide susp.</td><td>4065</td><td>4</td></tr> <tr><td>4BC trombotsüütide kontsentratsioon</td><td>4073</td><td>2</td></tr> <tr><td>Afereesiplasma</td><td>4116</td><td>101</td></tr> <tr><td>Sepsise antibakteriaalne ravi</td><td>484R</td><td>11</td></tr> <tr><td>EKG koos kompuuteranalüüsiga</td><td>6323</td><td>2</td></tr> <tr><td>Analüüsid:</td><td>66100</td><td>1</td></tr> <tr><td></td><td>66101</td><td>6</td></tr> <tr><td></td><td>66102</td><td>14</td></tr> <tr><td></td><td>66103</td><td>6</td></tr> <tr><td></td><td>66106</td><td>13</td></tr> <tr><td></td><td>66107</td><td>20</td></tr> <tr><td></td><td>66108</td><td>4</td></tr> <tr><td></td><td>66109</td><td>1</td></tr> <tr><td></td><td>66112</td><td>9</td></tr> <tr><td></td><td>66113</td><td>2</td></tr> <tr><td></td><td>66202</td><td>10</td></tr> <tr><td></td><td>66203</td><td>5</td></tr> <tr><td></td><td>66302</td><td>9</td></tr> <tr><td></td><td>66303</td><td>6</td></tr> <tr><td></td><td>66306</td><td>4</td></tr> <tr><td></td><td>66307</td><td>2</td></tr> <tr><td></td><td>66400</td><td>1</td></tr> <tr><td></td><td>66401</td><td>1</td></tr> <tr><td></td><td>66402</td><td>11</td></tr> <tr><td></td><td>66404</td><td>1</td></tr> <tr><td></td><td>66409</td><td>4</td></tr> <tr><td></td><td>66510</td><td>5</td></tr> <tr><td></td><td>66514</td><td>2</td></tr> <tr><td></td><td>66610</td><td>6</td></tr> <tr><td></td><td>66720</td><td>3</td></tr> <tr><td>Tsentraalveeni kanüleerimine</td><td>7741</td><td>2</td></tr> <tr><td>Terapeutiline plasmavahetus</td><td>7760</td><td>7</td></tr> <tr><td>MRT</td><td>79252</td><td>1</td></tr> <tr><td>KT natiivis</td><td>7976</td><td>4</td></tr> <tr><td>KT- angiograafia</td><td>7984</td><td>1</td></tr> <tr><td>Peaaju KT natiivis</td><td>7990</td><td>1</td></tr> <tr><td>Peaaju arterite 3D analüüs</td><td>7992</td><td>1</td></tr> <tr><td>KT kontrastaine 10ml</td><td>7997</td><td>6</td></tr> <tr><td>KT a-angiograafia</td><td>7999</td><td>2</td></tr> </tbody> </table>	Teenuse	kood	kordade arv	II astme intensiivravi	2071	1,5	III astme intensiivravi	2072	1,63	hematoloogia	2065	7	Sidekoehaigused või vaskuliidid, kht-ta	241N	1	Õe triaaz EMOs	3102	1	Oranzi TK käsitlus EMOs	3105	1	Ravi metüülprednisolooniga 125mg	385R	4	Sol Albumini 1g	4051	220	Eritrotsüütide susp.	4065	4	4BC trombotsüütide kontsentratsioon	4073	2	Afereesiplasma	4116	101	Sepsise antibakteriaalne ravi	484R	11	EKG koos kompuuteranalüüsiga	6323	2	Analüüsid:	66100	1		66101	6		66102	14		66103	6		66106	13		66107	20		66108	4		66109	1		66112	9		66113	2		66202	10		66203	5		66302	9		66303	6		66306	4		66307	2		66400	1		66401	1		66402	11		66404	1		66409	4		66510	5		66514	2		66610	6		66720	3	Tsentraalveeni kanüleerimine	7741	2	Terapeutiline plasmavahetus	7760	7	MRT	79252	1	KT natiivis	7976	4	KT- angiograafia	7984	1	Peaaju KT natiivis	7990	1	Peaaju arterite 3D analüüs	7992	1	KT kontrastaine 10ml	7997	6	KT a-angiograafia	7999	2
Teenuse	kood	kordade arv																																																																																																																																															
II astme intensiivravi	2071	1,5																																																																																																																																															
III astme intensiivravi	2072	1,63																																																																																																																																															
hematoloogia	2065	7																																																																																																																																															
Sidekoehaigused või vaskuliidid, kht-ta	241N	1																																																																																																																																															
Õe triaaz EMOs	3102	1																																																																																																																																															
Oranzi TK käsitlus EMOs	3105	1																																																																																																																																															
Ravi metüülprednisolooniga 125mg	385R	4																																																																																																																																															
Sol Albumini 1g	4051	220																																																																																																																																															
Eritrotsüütide susp.	4065	4																																																																																																																																															
4BC trombotsüütide kontsentratsioon	4073	2																																																																																																																																															
Afereesiplasma	4116	101																																																																																																																																															
Sepsise antibakteriaalne ravi	484R	11																																																																																																																																															
EKG koos kompuuteranalüüsiga	6323	2																																																																																																																																															
Analüüsid:	66100	1																																																																																																																																															
	66101	6																																																																																																																																															
	66102	14																																																																																																																																															
	66103	6																																																																																																																																															
	66106	13																																																																																																																																															
	66107	20																																																																																																																																															
	66108	4																																																																																																																																															
	66109	1																																																																																																																																															
	66112	9																																																																																																																																															
	66113	2																																																																																																																																															
	66202	10																																																																																																																																															
	66203	5																																																																																																																																															
	66302	9																																																																																																																																															
	66303	6																																																																																																																																															
	66306	4																																																																																																																																															
	66307	2																																																																																																																																															
	66400	1																																																																																																																																															
	66401	1																																																																																																																																															
	66402	11																																																																																																																																															
	66404	1																																																																																																																																															
	66409	4																																																																																																																																															
	66510	5																																																																																																																																															
	66514	2																																																																																																																																															
	66610	6																																																																																																																																															
	66720	3																																																																																																																																															
Tsentraalveeni kanüleerimine	7741	2																																																																																																																																															
Terapeutiline plasmavahetus	7760	7																																																																																																																																															
MRT	79252	1																																																																																																																																															
KT natiivis	7976	4																																																																																																																																															
KT- angiograafia	7984	1																																																																																																																																															
Peaaju KT natiivis	7990	1																																																																																																																																															
Peaaju arterite 3D analüüs	7992	1																																																																																																																																															
KT kontrastaine 10ml	7997	6																																																																																																																																															
KT a-angiograafia	7999	2																																																																																																																																															
<p>10.2</p> <p>Tervishoiuteenus ed, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenus e samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenus e koodid ning teenuse osutamise</i></p>	<p>Arve summa oli kokku 13 238,13 eurot. Hiljem oli patsient veel käinud hematoloogi juures kolmel ambulatoorsel visiidil. Oluline on mainida, et antud juhul ei olnud tegemist kõige raskemas seisundis patsiendiga (pigem alla keskmise raskusega) võrreldes eelnevalt ravitud juhtudega. Taotletud teenusega kiiremini normaliseerub trombotsüütide tase ning väheneb aTTP tüsistuste arv. Seoses sellega väheneb haiglas viibimise aeg, plasmavahetuse seansside arv, plasma kogused ning vajalike analüüside ning uurinmgute arv.</p>																																																																																																																																																

<p><i>kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamise teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Ei asenda, kuid lüheneb haiglas viibimise aeg, väheneb plasmavahetuse seansside arv ning plasma kogused. Vähendab haiguse retsidiivide arvu, sellega vähendades ravivajadust. Lühendab haiguse kestvust nii esmases faasis kui ka ägenemise/retsidiivi hulka vähendades, seega vähendades raskete infektsioonide riski ning vajadust antibakteriaalse/seeneravi järele.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Tegemist ei ole uute ravijuhtudega. Teenuse kasutusse võtmine ei tähenda uute ravijuhtude lisamist.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenuse ga <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele),</p>	<p>Mida kauem haiguse äge periood kestab, seda suurem on tõenäosus tüsistusteks erinevates organites (ajuhaaratus kooma, krampide, hemipareesi, nägemishäiretega – võib vajada edaspidi hooldust või abivahendeid; südamehaaratus arütmia, infarkti, kongestiivse südamepuudulikkuse või südame äkksurma kujul, võib vajada tulevikus raske kahjustuse tõttu erinevaid kardiaalseid ravimeid, implanteeritavat südamerütmurit või kardioverter-defibrillaatorit; neeruhaaratus kuni ägeda neerupuudulikkuseni, võib vajada ägedas faasis hemodialüüsi, hiljem hemo- või peritoneaaldialüüsi, neerusiirdamist).</p>

<p>soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenuse</p>	<p>vt.eelmised lõigud.</p>

<p>d (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>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 teaduskirjanduses ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Täna publitseeritud andmed puuduvad. Käimas on post-HERCULES uuring, mille eesmärgiks on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinnata kaplatsizumabi pikaajalist ohutust ja efektiivsust • Hinnata kaplatsizumabi korduva kasutamise ohutust ja efektiivsust • Hinnata aTTP pikaajalist mõju patsiendile <p>Uuringusse on kaasatud 104 patsienti. Uuringu planeeritav lõpp on oktoober 2020.</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>Andmed puuduvad.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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

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

<i>teenusesse“</i>		
Esitab müügiloahoidja koos tervishoiuökonomilise analüüsiga.		
<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte</p> <p><i>Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
Esitab ravimfirma		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Kulutõhususe hinnang on koostamisel NICEs [GID-TA10361]	Publikatsiooni aeg pole veel teada	
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;</i></p>		

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

⁹ Kättesaadav:

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

- 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.

Ei ole asjakohane

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>aTTP on kliiniline diagnoos. Kliinilises uuringus HERCULES oli väga vähe patsiente (14%), kellel puudus ADAMTS13 defitsiitsus ja neil patsientidel, peale ravi kaplatsizumabiga, ei täheldatud ohutuse probleeme, jättes kõrvale oodatavad veritsusriskid.</p> <p>Tegu on harvikaigusega, mille ravi koondub harvikaigustega tegelevatesse keskustesse, mis vähendab väär-ning liigkasutamise riski.</p>
<p>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></p>	<p>Tegu on harvikaigusega, mille ravi koondub harvikaigustega tegelevatesse keskustesse, mis vähendab väär-ning liigkasutamise riski.</p>
<p>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></p>	<p>Ei</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Jaa</p>
<p>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></p> <p>Diagnoosi kinnitamiseks on vajalik ADAMS13 aktiivsuse testimine. Diagnoos ja ravimeetod otsustatakse konsiiliumi korras, kuhu peab kuuluma ka nefroloog ja hematoloog.</p>	

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 paberandjal koopiad.

- Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.* 2015;13(2):293-302.
- Bennett CL, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *The Lancet Haematology.* 2016;3(5):e210-211.
- Bennett CL, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *The Lancet Haematology.* 2016;3(5):e210-211.
- Falter T, Alber KJ, Scharrer I. Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. *Hamostaseologie.* 2013;33(2):113-120.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine.* 1998;339(22):1578-1584.
- Han B, Page EE, Stewart LM, et al. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2015;90(8):709-714.
- Hassan S, Westwood JP, Ellis D, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br J Haematol.* 2015;171(5):830-835.
- Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lammle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17020.
- Miller DP, Kaye JA, Shea K, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology (Cambridge, Mass).* 2004;15(2):208-215.
- Peyvandi F, Palla R, Lotta LA. Pathogenesis and treatment of acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2010;95(9):1444-1447.
- Rajan SK. BMJ Best Practice; Thrombotic thrombocytopenic purpura. 2016.
- Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(10):1676-1682.
- Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112(1):11-18.
- Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014;29(3):148-167.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-335.
- Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008;142(5):819-826.
- Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1432-1436.

Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1585-1594.

Veyradier A. PTT : épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans. Paper presented at: Compte rendu de la 8è réunion du CNR-MAT; 10/16/2015, 2015; Paris.

Veyradier A. PTT : épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans. Paper presented at: Compte rendu de la 8è réunion du CNR-MAT; 10/16/2015, 2015; Paris.

Taotluse esitamise kuupäev	29. november 2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Mai Rosenberg Juhatuse liige Eesti Nefroloogide Selts "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>	<i>Ain Kaare Juhatuse liige Eesti Hematoloogide Selts "allkirjastatud digitaalselt"</i>