

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, Tartu 51014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>7319562</i>
E-posti aadress	<i>ain.kaare@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Ain Kaare</i> <i>Puusepa8, Tartu 51014</i> <i>ain.kaare@kliinikum.ee</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Venooklusivse haiguse (sinusoidaalse obstruktiivse sündroomi) ravi defibrotiidiga 200 mg (1 viaal)</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Vereloomete tüvirakkude siirdamise järgne venooklusivne haigus (sinusoidaalne obstruktiivne sündroom)</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

### 3. Tõendus põhisisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

*Defibrotiid on näidustatud raske hepaatilise venooklusiivse haiguse (tuntud ka nimetuse all sinusoidaalne obstruktiivne sündroom) raviks vereloome tiivirakkude siirdamise korral.*

*Venooklusiivne haigus (VOD) on üks olulisemaid ning eluohtlikumaid vereloome tiivirakkude siirdamise järgseid tüsistusi, mille põhjuseks loetakse siirdamiseelse kõrgdoosis keemia- ja/või kiiritusravi poolt põhjustatud endoteelirakkude kahjustust. VOD diagnoos põhineb kliinilistel kriteeriumidel (Seattle või Baltimore kriteeriumid), milleks on valulik hepatomegalia, ikterus, astsiit, vedeliku retensioon ja kehakaalu tõus. VOD tekib reeglina esimese 30 siirdamisjärgse päeva jooksul. VOD esinemissagedus varieerub erinevates publikatsioonides 5- 60% ning tema esinemissagedus sõltub valitud konditsioneerimisskeemist ning siirdamise tüübist (esineb enamasti peale allogeenset siirdamist). Keskmine esinemissagedus on 15% ning varieerub kergekujulisest iseeneslikult taanduvast haigusest kuni raskekujulise hulgiorganpuudulikkuseni viiva sündroomini. Raskekujuline haiguse esinemissagedus on keskmiselt 1/3 VOD juhtudest. Raskekujulise VOD letaalsus on 90- 100%. Ainsaks teadaolevaks efektiivseks VOD ravimiks on defibrotiid, alternatiiviks on parim toetav ravi koosnedes diureetikumidest, verekomponentide ülekannetest, valuvaigistavast ravist ning vajadusel neeruasendusravist. (1;4;5)*

3.2. teenuse tõendus põhisisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

*Taotletaval näidustause on defibrotiidi efektiivsust uuritud kolmes II ja III faasi uuringus.*

*Kuna tegemist on potentsiaalselt eluohtliku seisundi ainsa efektiivse raviga, siis ei ole võimalik disainida uuringuid, kus kontrollrühm saaks ravi platseeboga või saaks vaid parimat toetavat ravi. Seetõttu on tsiteeritud uuringud kas kontrollrühmata või ajaloolise kontrolliga uuringud.*

<b>Jr k nr</b>	<b>Uuringu autori(te) nimed</b>	<b>Uuringu kvalite</b>	<b>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja</b>	<b>Uuritava teenuse kirjeldus</b>	<b>Esmane tulem</b>	<b>Muu(d) tulemus(ed), mida</b>	<b>Alternatiiv(id) millega võrreldi</b>	<b>Jälgimise perio</b>
----------------	---------------------------------	------------------------	---	-----------------------------------	---------------------	---------------------------------	---	------------------------

.		<i>e</i> <sup>7</sup>	<i>lühiseloomustus</i>		<i>us, mida hinnati</i>	<i>mõõdeti/hinnati</i>		<i>d</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	<i>Richardson et al 2010</i>	<i>B</i>	149	Arm A: defibrotiid 25 mg/kg/päevas Arm B: defibrotiid 40 mg/kg/päevas	CR	100 päeva elulemus	Võrreldi kahte erinevat defibrotiidi annust	100 päeva
2	<i>Richardson et al 2009</i>	<i>B</i>	102	defibrotiid 25 mg/kg/päevas	CR	100 päeva elulemus	Ajaloolise kontrollgru piga	100 päeva
3	<i>Richardson et al 2011</i>	<i>B</i>	269 (251 peale vereloome tüvirakkude siirdamist)	defibrotiid 25 100 päeva elulemus mg/kg/päevas	CR	100 päeva elulemus	Kontrollgru pita uuring	100 päeva
4								

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

*Defibrotiidi kasutamine VOD ravis sisaldub vähemalt järgmistes ravijuhistes*

1. *EBMT Handbook*

[http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008\\_Cap9.pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008_Cap9.pdf)

2. *BCSH/BSBMT VOD ravijuhised* <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12558/pdf>

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

*Defibrotiid on ainust tõenduspõhiselt efektiivne ravim VOD ravis ning kasutatakse enamuses*

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

vereloome tüvirakkude siirdamisega tegelevates keskustes. Ka Eestis on defibriidi mõnel korral kasutatud, kuid tema kasutamist piirab tema kõrge hind.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

*Defibriidi kasutamise ainsaks alternatiiviks on parim toetav ravi*

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

*Tegemist on uue teenusega*

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

*Teenuse osutajateks on hematoloogid ning defibriidi kasutamine on näidustatud vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt.*

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenusest saada tulemus</b>	<b>Taotletav teenus</b>	<b>Alternatiiv 1 - ajalooline kontroll, ainult uuring 3)</b>	<b>Alternatiiv 2 - -</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
1	CR	46%	-	-
2	CR	24%	9%	-
3*	CR	31%	-	-
1	100 päeva elulemus	42%	-	-
2	100 päeva elulemus	38%	25%	-
3*	100 päeva elulemus	50%	-	-

*\*toodud on vereloome tüvirakkude siirdamise järgse subgrupi tulemused*

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

*Ravimi põhilised kõrvaltoimed on erineva lokaliseerimisega hemorraagiad ning hüpotensioon. Kuna sageli kaasneb VOD-le ka mitmeid teisi siirdamisest tulenevaid komplikatsioone ning samaaegselt kasutatakse paljusid erinevaid ravimeid, siis on väga keeruline välja tuua just nimetatud ravimi manustamise kõrvaltoimeid ja komplikatsioone.*

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Taotletav teenus</b>	<b>Alternatiiv 1 -</b>	<b>Alternatiiv 2 -</b>
1	Ravimist tulenevad	8%	-	-

		<i>kõrvaltoimed</i>			
2		<i>Ravimist tulenevad kõrvaltoimed</i>	22%	-	-
3		<i>Ravimist tulenevad kõrvaltoimed</i>	18%	-	-

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

*Ravimiga seotud komplikatsioonide puhul ravi katkestatakse.*

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

*Taotletav teenus on vaid ühe vereloome tüvirakkude siirdamisega seotud komplikatsiooni ravi, mistõttu sellest ravist ei tulene teiste tervishoiuteenuste osutamine või mitteosutamine.*

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

*Kuna tegemist on küllalt harvaesineva komplikatsiooniga ning teenuse kasutamise tingimuseks on eelnev vereloome tüvirakkude siirdamine, siis võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine on vähetõenäoline.*

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

*Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi tulemustele*

## 5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

*Eestis teostatakse aastas kuni 60 vereloome tüvirakkude siirdamist, sellest on allogeenseid siirdamisi kuni 15 aastas. Kuna VOD tekib enamasti just allogeense siirdamise puhul, siis aasta prognoositav maksimaalne VOD juhtude arv oleks kaks, kuna mõnel aastal ei pruugi olla ühtegi juhtumit, siis keskmiseks prognoositavaks juhtude arvuks oleks 1.*

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal <i>t</i> *2015	Patsientide arv aastal <i>t+1</i> 2016	Patsientide arv aastal <i>t+2</i> 2017	Patsientide arv aastal <i>t+3</i> 2018
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>VOD ravi</i>	1-2	1-2	1-2	1-2

\**t* – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

*Ravimit manustatakse 25 mg/kg päeva. Arvestades keskmise patsiendi kehakaaluks 70 kg, siis päevane ravimi vajadus on 9 vialli, ravi kestvus 21 päeva, ravimi koguvajadus ühe juhtumi kohta 190 vialli*

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal <i>t</i> 2015	Teenuse maht aastal <i>t+1</i> 2016	Teenuse maht aastal <i>t+2</i> 2017	Teenuse maht aastal <i>t+3</i> 2018

1	2	3	4	5
VOD ravi	190-380 viaali	190-380 viaali	190-380 viaali	190-380 viaali

#### 6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);  
*Ravimit manustatakse palatis*

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;  
*Defibrotiidi manustamine ei vaja patsiendi eraldi ettevalmistamist*

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;  
*Ravimit manustatakse 2 tundi kestva intravenoosse infusioonina.,*

#### 7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);  
*Regionaalhaigla*

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;  
*Vajalik infrastruktuur ravimi manustamiseks on olemas*

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;  
*Ravimi manustamine ei eelda personali eraldi väljaõpet*

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;  
*Teenuse osutamise kvaliteet ja maht ei ole omavahel seotud*

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.  
*Teenuse osutajatel on valmisolek vereloome tüvirakkude siirdamise ja siirdamisest tulenevate komplikatsioonidega tegelemiseks.*

#### 8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;  
*Defibrotiidi 200 mg (1 viaali) hind on EUR (CIP hind, st hind hulgiühikule)*

*EBMT 2013 aasta aastakonverentsi eelsel satelliitsümpoosiumil ettekantud prof. Tony Pagliuca ettekandes on defibrotiidi kulefektiivsuseks toodud 23 345 EUR/QALY.*

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

*Teenuse osutamisest kui sellisest ei lisandu ühtegi teist tervishoiuteenust, sest patsient on oma seisundist tulenevalt ravimi manustamise ajal nii ehk teisiti haiglaravil.*

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhistele uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

*Teenus ei oma mõju ajutise töövõimetuse hüvitise kuludele.*

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

*Patsiendi poolt tehtavad kulutused puuduvad.*

#### **9. Omaosalus**

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult  
*Ei näe võimalust omaosaluse kehtestamiseks*

10. Esitamise kuupäev	31.12.2013
11. Esitaja nimi ja allkiri	Ain Kaare

#### **12. Kasutatud kirjandus**

1. Richardson et al Defibrotide for the Treatment of Severe Hepatic Veno-Occlusive Disease and Multiorgan Failure after Stem Cell Transplantation: A Multicenter, Randomized, Dose-Finding Trial Biol Blood Marrow Transplant 16: 1005-1017
2. Richardson PG, Tomblyn M, Kernan N, et al. Defibrotide (DF) in the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) with multi-organ failure (MOF) following stem cell transplantation (SCT): results of a phase 3 study utilizing a historical control. Blood (ASH annual meeting abstract) 2009;114:abstract 654
3. Richardson et al. Defibrotide (DF) in the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in stem cell transplant (SCT) and non-SCT patients (Pts): early intervention improves outcome –Updated results of a treatment IND expanded access protocol. Blood (ASH annual meeting abstract) 2011;118:abstract 487
4. Richardson et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. Therapeutic Advances in Hematology 2012 3(4): 253- 265
5. Coppel et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome Biol Blood Marrow Transplant 16: 157-168 (2010)