

## 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>	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Raja 31, 50417 Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 731 9734
1.4 Taotleja e-posti aadress	terje.kukk@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Kood puudub; taotlemisel on uus tervishoiuteenus.  Tervishoiuteenuste loetellu on kantud rituksimab ANCA-vaskuliitide (kood 440R), süsteemse erüteemluupuse (393R), mitte-Hodgkini lümfoomi (308R), kroonilise lümfoidse leukeemia (321R), induktsioon- ja äratõukereaktsioonide (205R) ning refraktaarse autoimmuunse neuroloogilise seisundi (217R) ravis.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pemfiguse ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input 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.

<input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 <sup>7</sup>
<b>2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus</b> <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>
<p>Taotluse eesmärgiks on registreerida Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu bioloogiline ravi rituksimabiga ravile allumatu ja refraktaarse pemfiguse raviks.</p> <p>Pemfigus on potentsiaalselt eluohtlik haigus, mille ravis kasutatakse (toetudes taotluses viidatud kliinilistele uuringutele, metanalüüsidele ja rahvusvahelistele ravijuhistele) aina enam anti- CD20-monokonaalset antikeha rituksimabi.</p>

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<b>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus</b> (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> <b>NB!</b> 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.	Refraktaarse keskmise ja raske astme pemfiguse ravi
<b>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus</b>	L10

<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 hulgad“

RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

### 3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

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

Pemfigus on potentsiaalselt eluohtlik autoimmuunne villiline naha ja limaskestade haigus. Haigust esineb harva, uuringute alusel diagnoositakse Kesk-Euroopas igal aastal miljoni elaniku kohta 2 uut pemfiguse juhtu (10), Euroopa Liidus on keskmine levimus 14 inimest 100 000 kohta (12). Haigekassalt palutud L10 diagnoosiga ravijuhtudel baseeruva statistika alusel on pemfigus põhidiagnoosina aastatel 2012-2018 märgitud 79-113 isikul aastas, ravijuhte on alates 2012. a algusest olnud 1583 (aastas keskmiselt 226 juhtu). TÜ Kliinikumis on 2013-2017 olnud statsionaarsel ravil 18 haiget diagnoosiga L10, ambulatoorselt jälgimisel 39.

Pemfigusel on mitmeid alavorme (nt *p.vulgaris*, *p. foliaceus*, *p. vegetans*, *p.paraneoplasticus*) ning haiguse raskuse hindamisel on kasutatud mitmeid skoore, millest objektiivseimaks peetakse aktiivsuskoori PDAI (Pemphigus Disease Area Index Activity Score). PDAI väärtused  $\geq 9$  viitavad keskmise raskusega ja raskele pemfigusele (15). Haigus mõjutab oluliselt inimese elukvaliteeti ja töövõimet.

Pemfigus e villtõbi on progresseeruva kuluga ning enne süsteemse glükokortikoidravi võimalust suri enamik patsientidest kahe aasta jooksul pärast haiguse diagnoosimist.

Haigus avaldub villide, erosioonide, koorikute ning naha irdumisena. Sageli kahjustuvad ka silmade, suu, seedetrakti ja/või anogenitaalpiirkonna limaskestad. Suur risk on sekundaarseteks infektsioonideks, sepsiseks, dehüdratatsiooniks ning südamepuudulikkuseks.

Baasraviks on suukaudsed glükokortikosteroidid (prednisoloon), mis siiski alati monoterapiana ei anna remissiooni ja haiguse kontrolli all hoidmiseks on vajalik kasutada pikaajaliselt doose üle 10 mg päevas. Pikaajasel kortikosteroidravil on aga märkimisväärsed kõrvaltoimed (nt osteoporoos, katarakt, glaukoom, neerupealise puudlikkus, gastriit ja kõrgvererõhktõbi). Et minimeerida kortikoidravi annust, vajavad pemfiguse patsiendid sageli adjuvantravi immunosuppressantidega (asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, metotreksaat, dapsoon, hüdroksüklorokviin), kuid nende kasutust piirab halb taluvus ja vähene efektiivsus. Kasutatud on ka intravenoosest immunoglobuliini (IVIG), kuid madala kuluefektiivuse tõttu ei ole see esmavalik (9, 10)

Vastavalt kliinilistele uuringutele, metanalüüsidele ja ravijuhistele on pemfiguse ravis häid tulemusi andnud bioloogiline ravim rituximab.

## 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).*

### **KLIINILISED UURINGUD**

**www.clinicaltrials.gov** veebisaidi andis otsing “rituximab and pemphigus” 8 uuringut, millest 5 on lõppenud. Kolme uuringu andmed on avaldatud, neist ühe puhul on tegemist olemasoleva raviskeemi optimeerimisega. Antud kontekstis võib relevantseks lugeda kahte:

- NCT00784589 prospektiivses multitsentrilises randomiseeritud uuringus, mis haaras 90 *pemphigus vulgaris*'e patsienti (uuringu- ja kontrollgrupi suhe 46:44), võrreldi suukaudset prednisoloonravi saavaid (1 või 1,5 mg/kg/päevas, alanevas doosis 12-18 kuu jooksul) patsiente nendega, kes said lisaks vähendatud suukaudsele prednisoloonravile (0,5 või 1,0 mg/kg/päevas, alanevas doosis 3 või 6 kuu jooksul) rituksimabi infusioone (1000 mg 0. ja 14. päeval ning 500 mg 12. ja 18. kuul). 24 kuu pärast oli rituksimabravi grupi patsientidest täielikus remissioonis 89% ja nendest, kes rituksimabi ei saanud, 34%. Lisaraviefekti saavutamiseks oleks vaja ravida 1,82 patsienti rituksimabiga. Ka kõrvaltoimeid esines rituksimabravi grupis tunduvalt vähem (1). Selle uuringu alusel tunnustas USA FDA rituksimabi *pemphigus vulgaris*'e ravimina (<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2018-06-08.htm>).

- NCT00213512 uuringus raviti 21 glükokortikoidravile refraktaarse pemfiguse (*p. vulgaris* ja *p. foliaceus*) juhtu neljanädalase intervalliga toimunud rituksimabi infusiooniga (375 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta). 86% patsientidest olid 3 kuu järel täielikus remissioonis (95% CI 64-97%) ning 2 patsiendil tekkis täielik remissioon hiljem. Kortikosteroidravi jätkati ning 34 kuu jooksul oli 18 (86%) patsienti haigusvabad (2).

Uuringuid otsiti ka **PubMed-ist** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) ja leiti 350 kirjet, millest selekteeriti välja 2 longitudinaalset uuringut, 2 metaanalüüsi ning üks värske ülevaade, mis pakuvad kompaktselt relevantset infot.

Longitudinaalsed uuringud:

- uuringus, mis haaras 22 pemfiguse diagnoosiga patsienti (17 ravimrefraktaarse ning 5 tõsiste vastunäidustustega glükokortikoidravile), kes olid saanud rituksimabravi, jälgiti 79 kuud. 21 patsienti saavutasid 3. kuuks täieliku remissiooni, kuid 17 patsiendil tekkis ägenemine. Neist 7 (78%) patsiendil saavutati korduva rituksimabiraviga uus täielik remissioon. Uuringu lõpus oli 58% patsientidest täielikus remissioonis, sh 10 täielikult ravivabad ning 3 patsienti jätkasid prednisoloonravi <10 mg päevas; 9 patsiendil oli remissioon mittetäielik (3).

- 11 pemfiguse (*p. foliaceus* ja *p. vulgaris*) diagnoosiga patsienti raviti induktsioonina kahe rituksimabi kuuriga (375 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta) esimese kolme nädala jooksul ning 1x nädalas IVIG infusiooniga (2 g/kg kehakaalu kohta) neljandal nädalal. Sellel järgnes säilitusravi rituksimabi ja IVIG infusiooni näol 1x kuus 4 kuu jooksul. 9 patsienti paranesid ning olid remissioonis 22-37 kuu (keskmiselt 31,1 kuu) jooksul (4). Jätkuuringus, mis kestis ca 10 aastat (111-136 kuud, keskmiselt 131,7 kuud) leiti, et 10 patsienti, kes saavutasid eelmise uuringu jooksul remissiooni (1 patsient lisandus peale eelmise uuringu lõppu), olid remissioonis ka selle uuringu lõpus. Patsientide B-rakkude tase oli normaliseerunud ning biopsial ei leitud viiteid haiguslikule protsessile (5).

## **METAANALÜÜSID**

- 2011 aastal teostatud metaanalüüsis nenditakse, et suuremamahulisi uuringuid selleks hetkeks teostatud ei olnud. Kirjanduse analüüsis leiti, et 153 *p. vulgaris*'e ning *p. foliaceus*'e diagnoosidega patsienti oli ravitud rituksimabiga. 113 neist said kompleksravi (lisaks prednisoloon, immunosupressiivsed ained ja immunoabsorptsioon), sh 34 patsienti said lisaks vaid prednisoloonravi ning 5 patsienti olid saanud rituksimabi monoterapiana. 66% kõigist patsientidest saavutas täieliku remissiooni. Kompleksravi saanutest saavutasid täieliku remissiooni 57% ning 31% neist olid täielikult ravimivabad. Prednisoloon- ja rituksimabravi saanutest saavutasid täieliku remissiooni 91% ning neist 39% olid täielikult ravimivabad. Remissiooni saavutamiseks kulus keskmiselt 3,3 (+/-2,6) kuud. Vaid 5% rituksimabi saanutest ei allunud ravile, ühe erandiga olid

need kõik ka kompleksravi saajad (6).

- 2015 aastal avaldatud metaanalüüsis leiti Pubmedist 165 asjakohast allikat, lähema uurimise alla võetu 30 publikatsiooni, kus kirjeldati 578 pemfiguse (476 *p. vulgaris* ja 82 *p. foliaceus*) diagnoosiga patsiendi ravi rituksimabiga. Uuritud allikate hulgas oli 1 randomiseeritud uuring (kõrge vs madal rituksimabi doos) ning 3 võrdlusuuringut (kõrge vs madal doos ning rituksimab vs glükokortikoidravi). Ülejaanud 26 olid juhtuuringud. Leiti, et 76% patsientidest saavutas täieliku remissiooni keskmiselt 5,8 kuu jooksul. Remissioon kestis keskmiselt 14,5 kuud ning tõsiste kõrvaltoimete sagedus oli 3,3%. Relapside sagedus 6 kuu järel oli 2%, 12 kuu järel 14% ning kogu jälgimisaja jooksul 40,2%. Lisaks – 38,7% patsientidest ei vajanud enam ravi ning 38,8% patsientidest olid täielikus remissioonis vaid minimaalse ravimkoormuse juures. Relapse esines 40% rituksimab ravi saanutest ning keskmine aeg sümptomite taastekkeni 15,1 kuud arvestades ravi algusest. Samuti uuriti haiguse kulu sõltuvust manustatud rituksimabi doosist. Patsiendid jagati kahte rühma: kõrge doosiga ravitud (lümfoomi või reumaoidartriidi protokoll või 3-5 iganädalast infusiooni rituksimabi doosiga 375 mg/m<sup>2</sup> ja 4 iganädalast infusiooni doosiga 500 mg ɳ) ja madala doosiga ravitud (2 iganädalast infusiooni doosiga 375 mg/m<sup>2</sup> ja 2×500 mg infusiooni 15-päevase vahega). Suur rituksimabi annus seostus tugevalt pikema remissiooni ajaga võrreldes rituksimabi madalamas doosis saanud patsientidega (koefitsent 2,75 95% CI 1,19-4,75). Järeldustena tuuakse välja, et rituksimab on efektiivne pemfiguse ravi modaalsus, mille lisamine raviskeemi annab selge positiivse efekti nii remissiooni induktsiooni kui ka selle pikkuse osas. Kõrge ja madala doosi valik peab toimuma arvestades patsiendi haiguse raskusastet ning kaasnevaid haigusi (7).

#### ÜLEVAADE RAVISKEEMIDEST:

- 2018 aastal avaldatud ülevaates tuuakse välja, et rituksimab on väga efektiivne erinevate pemfiguse vormide (*p. vulgaris*, *p. foliaceus*) ravis, eriti, kui haigus on olnud resistentne konventsionaalsele ravile (8). See väide põhineb 35-l allikal, kus kokku vaadeldi 474 villtõve juhtu. Kasutati kahte erinevat raviskeemi:

-- “Onkoloogiline raviskeem”: 15 publikatsiooni, 375mg/m<sup>2</sup> rituksimabi 1x nädalas 4 korda ravikuuri jooksul. Ravi manustati traditsioonilisele ravile resistense pemfiguse korral. 59% patsientidest said lisaks kortikosteroid- ja immunosupressiivset ravi, 37,1% said lisaks ainult kortikosteroidravi, 3,9% said rituksimabi monoterapiat. Täieliku remissiooni saavutas 85% patsientidest, 28% säilitasid remissiooni ka ravita ja 15% patsientidest vajasis minimaalset ravi. Toodi ka välja, et efektiivseks rüeliku remissiooni tekkeks läks vaja vähealt 3-4 infusiooni, 2 infusiooni efekt oli suhteliselt väike (33% täielikus remissioonis patsiente).

-- “Autoimmuunne raviskeem”: 2 rituksimabi infusiooni doosiga kas 500mg või 1000mg infusioon 2 nädalase vahega. Summarselt oli vaatluse all 283 patsienti 11 uuringus, 262 patsienti said ravi 1000 mg doosi skeemi alusel. 52% patsientidest said liskas ravi kortikosteroidi ja immunosupressandiga, 29% said lisaks ainult kortikosteroidravi, 19% said ainult rituksimabi. 49% patsientidest jäi pärast ravi lõppu ravivabalt täielikku remissiooni, 38% vajasis vaid minimaalset ravi ning 10% oli osaline remissioon.

-- Haiguse taasteke registreeriti 1-20% patsientidest 1 aasta ja 50% patsientidest 6 aasta järel pärast rituksimabi infusioone.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Vt punkt 4.1
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	
4.2.4 Uuringu pikkus	
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

*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 ( $\geq 1/10$ )	Iiveldus, infusiooniga seotud külma värinad (11)
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid (HSV reaktivatsioon, herpes zoster) seennakkused, neutropeenia, bradükardia
Rasked kõrvaltoimed	Rasked infektsioonid (kopsuabstsess, septitseemia 1,3-1,9%), kardiovaskulaarsete haiguste süvenemine, toksiline epidermaalne nekrolüüs, üliharva leukentsefalopaatia ja viiruste reaktivatsioon.
Võimalikud tüsistused	Infusiooniga seotud kõrvaltoimed: tahhükardia, lööve, rindkerevalu, sügelus, hüpotensioon
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi. Nt: Perifeersetes dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni</i>	

*tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.*

Sagedamad tüsistused rituksimabravi korral on seotud infusiooniga (vt p. 4.3.1) ning nende tekkimisel tuleb infusioon peatada. Tavaliselt nähud kaovad ja infusiooni saab jätkata. Väga harva nähud korduvad või süvenevad ja ravi peab kateutama.

Ritüksimabralil esineb vähe raskeid tüsistusi ja kõrvaltoimeid, leukentsefalopaatiat ja viiruste reaktivatsiooni pole dermatoloogilistel patsientidel täheldatud (600 ravitud patsiendi andmed).

Infektsioonide puhul tuleb rakendada vastava infektsiooni ravi. Korduvad infusioonid ei tõsta infektsioonidesse haigestumise riski.

Ritüksimabravi vähendab pemfigusega patsientide üldist ravitüsistuste riski, kuna vähendab tunduvalt kumulatiivset suukaudse kortikosteroidi hulka. On leitud, et kumulatiivne kortikosteroidi annuse tõus 1g võrra tõstab erinevate glükokortikoidist sõltuvate tüsistuste (osteoporoos, luumurrud, katarakt, glaukoom, mao-kaksteistsõrmiksoole haavandid, psühhoos, hüpertensioon, II tüüpi diabeet) riski keskmiselt 1% võrra.

Kõrvaltoimed on kajastatud ka Ravimiameti kodulehel.

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

Vt. punkt 4.1

### 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 <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. soodusravimid	Asatiopriin 1-3 mg/kg/die (9,10)	Ravi annus ja sobivus sõltub ensüümi TMTP aktiivsusest, 75% soodustus
2. soodusravimid	Mükofenolaat mofetiil 2 g/die (9,10)	Kasutamist patsiendile piirab hind, pemfiguse korral rakendub 50% soodustus
3.		

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	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja
-----------------	------------	------------------------	----------------------

	ilmumise aasta	Soovitused taotletava teenuse osas	soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
Euroopa Dermatoloogia Foorum (EDF) (10)	2013	Asatiopriini ja mükofenolaat-mofetiili järel kolmas valik glükokortikosteroidi adjuvantravina	
		Asatiopriin esmavalik adjuvantravina 1-3 mg/mg/die	
Briti Dermatoloogide Assotsiatsioon (British Association of Dermatologists) (9)	2017	Rituksimab on esmavaliku glükokortikosteroidi adjuvantravimite hulgas asatiopriini ja mükofenolaat mofetiiliga	B, 1+
		Asatiopriin	B, 1+

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest 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.*

Vt. kliinilised uuringud punktis 4.1. Ravi toimet saavutatakse kiiremini pemfiguse remissioon, saavutatakse kontroll haiguse üle ja pidurdatakse progresseerumine. Infektsioonide jt tüsistuste risk väheneb, elukvaliteet ja töövõime paranevad. Kuna eeldatavasti väheneb suures annuses glükokortikoidi vajadus, aeglustub osteoporoosi, neerupealiste puudulikkuse, glaukoomi, katarakti jt pikaajalise suures annuses (üle 10 mg/die) prednisoloonravi kõrvaltoimete avaldumine.

## 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.*

Eriarsti visiit – haiguse diagnoos (kliiniline uuring, biopsia, seroloogilised testid, üldanalüüsid, kaasuvad haigused) ja raviplaani koostamine. Enne rituksimabravi tehakse röntgen rindkerest, quantiferon-test tuberkuloosi välistamiseks, hepatiitide, *Treponema pallidum*'i ja HIV skriining. Nõustamine.

Haige premedikatsiooniks annab öde 30 mg enne infusiooni algust 1 g paratsetamooli ja 10 mg antihistamiinikumi, nt tsetiriitsiini või loratadiini. Sarnaselt reumatoidartriidi raviskeemiga, soovitatakse ka 30 minutit enne bioloogilist ravi infusioonina metüülprednisolooni 100 mg.

Ravim valmistatakse ette infusiooniks – määratud kogus rituksimabi kontsentrati süstitakse

aseptiliselt apteegis või mujal meditsiinasutuse aseptika reegleid järgivates kohtades steriilset pürogeenivaba 0,9% naatriumkloriidi lahust või 5% glükloosilahust sisaldavasse infusioonikotti. Lahuse valmistamisel tuleb kotti kergelt pöörata vahu tekke vältimiseks. Päevaravi- või statsionaarses osakonnas teostab õde määratud doosis rituksimabi infusiooni.

Esmakordsel manustamisel on algne infusioonikiirus 50 mg/tunnis; pärast esimest 30 minutit võib manustamiskiirust suurendada järk-järgult 50 mg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 400 mg/tunnis. Rituksimabi järgnevaid annuseid võib manustada algkiirusega 100 mg/tunnis ja suurendada seda 100 mg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 400 mg/tunnis. (Ravimiamet)

Ravimit manustatakse kas 1000 mg kahenädalase vahega või 4 x 375 mg/m<sup>2</sup> nädalaste vahedega. (9,10)

Õde jälgib, et raviminfusioon kulgeks tõrgeteta ning kõrvaltoimeteta, vajadusel raviarsti kiire kättesaadavus ja elustamisvalmidus.

Infusiooni lõppedes on vajalik patsienti jälgida veel 1-2 tunni jooksul kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide riski tõttu.

Pemfigusega haige jääb dermatoveneroloogi jälgimisele.

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Piirkondlikud ja keskhaiglad</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Päevaravis ja vajadusel statsionaarselt</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>dermatoveneroloogia</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>Infusioonravina kasutatakse rituksimabi ka teistel erialadel, seega õdede kogemuslik pädevus võiks olla kord kuus.  Arstid, kes rituksimabi ordineerivad ja ravi jälgivad, peaksid olema eelneva kogemusega bioloogilise ravi osas.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	

Ravim manustatakse infusioonina, vajalik õe väljaõpe. Rituksimab on juba aastaid kasutusel ning bioloogilise raviga varem kokku puutunud õde ja eriarst erikoolitust raviminfusiooniks ei vaja. Õde ja raviarst peavad kursis olema jälgimisjuhistega ning ettevaatusabinõudega, mis on kaasas koos infusioonilahuse valmistamise juhendiga ravimi pakendis.

#### 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.*

Vajalik on päevastatsionaari valmidus piisava personali, teadlikkusega ning elustamisvõimalusega. Valmidus teenuse osutamiseks on piirkondlikes ja üldhaiglates olemas.

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah, reumatoloogias, neuroloogias ja hematoloogias.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Rituksimab on Eestis registreeritud alates 14. juuni 1999 (müügiluba nr EU/1/98/067)
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	N/A
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	TÜ kliinikum, Põhja-Eesti regionaalhaigla, Ida-Tallinna keskhaigla, Pärnu haigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	440R, 393R, 308R, 321R, 205R, 217R
8.6 Ravi tulemused Eestis	N/A

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		2 korda aastas (1000 mg)	
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 arvutustehe: $9.1 * 9.2.2 * 9.2.3$
1. aasta	10	2	40
2. aasta	12	2	48
3. aasta	14	2	56
4. aasta	16	2	64
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>			

Antud on piirkondlike ja keskhaiglate nahahaiguste osakondadest küsitud ravi vajavate patsientide arv ja prognoos, arvestades, et igal aastal lisandub kaks raske pemfiguse haiget miljoni elaniku kohta.		
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i>		
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes

<b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele</b>	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	3075- Tervishoiuteenused päevaravis 66202- hemogramm 66102- kreatiniin 66106 x 4- ALAT, ASAT, LDH, CK 66200- ESR 66101- glükoos 66112- CRV 66107 x 2- Na, K 66123 x 3- IgG, IgM, IgA
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Alternatiivne kulu on seotud haiguste ägenemistega seotud visiitidega, mille hulk on tõenäoliselt suurem kui rituksimab-ravi ajal. Ka vajavad asatiopriin-ravi saavad patsiendid sagedasemaid visiite, kuna remissioon saavutatakse vaid 28-45% juhtudest. Asatiopriinravi saavate patsientide jälgimise kulud kui rituksimabi alternatiivkulud oleksid: 3004- eriarsti korduv visiit 66202 66102 66106 x 4 66112 66200 66107 x 2
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>	Ei
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?	Ei lisa uusi ravijuhte
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega	Enne infusiooni kasutatakse paratsetamooli 1 g ning

<p><u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.  <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</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>antihistamiinikumi, nt tsetiritsiin või loratadiin 10 mg x 1. Sõltuvalt annustamisskeemist (1000 mg nädalase vahega või 375 mg/m<sup>2</sup> (keskmiselt 500 mg) kord nädalas 4 nädalat) varieerub nende ravimite vajadus.</p> <p>Infusioonreaktsioonide profülaktikaks kasutatakse ka 30 min enne infusiooni metüülprednisolooni 100 mg.</p> <p>Sageli on rituksimabi puhul vajalik ka väikeseannuseline (≤10 mg/die) süsteemne prednisoloon aastaringiselt.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.  <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Asatiopriin 1-3 mg/kg/die või mükofenolaat mofetil 2g/die püsiravina lisaks prednisoloonile (annus individuaalne, üldiselt prednisolooni annus suurem kui kombinatsiooni korral rituksimabiga)</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?  <i>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>N/A</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>N/A</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“*

Pemfiguse puhul on kasutatud erinevaid raviskeeme, kuid ravijuhised eelistavad skeemi, mille puhul infusioonina manustatakse 1000 mg rituksimabi kahenädalase vahega või nelja nädala vältel kord nädalas 375 mg/m<sup>2</sup> (500 mg).

500 mg originaalravimi hind hulgimüügiladudes on 5. novembri 2018 seisuga 1473.42 eurot, 200 mg – 589,388 eurot. Lähiajal on turule jõudmas rituksimabi biosimilar.

Seega ravikuuri hind on umbes 2946.84 eurot, mis on tavaliselt pemfiguse aastane vajadus. Ravi korratakse sõltuvalt haiguse aktiivsusest mitte varem kui 6 kuu, kuid tavaliselt 12 kuu möödudes. (9,10,11)

## 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.*

Kulutõhusust on uuritud varem seoses ravimi lisamisega tervishoiuteenuste loetellu reumatoloogiliste, hematoloogiliste ja neuroloogiliste seisundite raviks. Ravim vähendab pemfiguse sümptomeid ning parandab töövõimet, kuid tõstab päevaravi infusiooniga seoses kulusid võrreldes adjuvantsete tabletravidega (14).

## 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 tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Kanada (13)	2014	Uuriti rituksimabi kulutõhusust pemfiguse ravis Kanada populatsioonis perioodil 2006-2012, mille vältel vähenes pemfiguse ravikulu patsiendi kohta 30,3% ja seda eelkõige IVIG ravi vajaduse vähenemise arvelt

## 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.*

Taotluse eesmärk on võimaldada potentsiaalselt eluohtliku pemfiguse ravi patsiendile omaosaluseta.

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

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise	Ebatõenäoline
---------------------------------------	---------------

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

tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	
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>	Ebatõenäoline
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>	Oluline on patsiendi koostöövalmidus ning ravitulemusi võivad mõjutada kaasuvad haigused ja vanus ning tüsistusi elukondlikud kokkupuuted infektsioonhaiguste tekitajatega.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
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>Rituksimab-ravi on näidustatud, kui on täidetud järgmised kriteeriumid:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tegemist on keskmise raskusega või raske pemfigusega (PDAI <math>\geq 9</math>) või haigus mõjutab oluliselt patsiendi elukvaliteeti DLQI <math>\geq 10</math>;</li> <li>2) Haiguse raviks ja ägenemiste vältimiseks vajatakse prednisolooni annuseid <math>\geq 10</math> mg/die pikema perioodi kui 12 nädala vältel;</li> <li>3) Adjuvantravi asatiopriini või mükofenolaat mofetiiliga ei ole efektiivne, on vastunäidustatud või põhjustab kõrvaltoimeid;</li> <li>4) Ravi alustamise otsustab vähemalt kahest dermatoloogist koosnev konsiilium.</li> </ol>	

### 13. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:*

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

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

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiaid.*

1. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031-40.
2. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007;357(6):545-52.
3. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, Lim A, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med*. 2013;5(175):175ra30.
4. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with

rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1772-9.

5. Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-Term Remissions in Recalcitrant Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2693-4.
6. Feldman RJ, Ahmed AR. Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(4):529-41.
7. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(8):928-32.
8. Hebert V, Joly P. Rituximab in pemphigus. *Immunotherapy.* 2018;10(1):27-37.
9. Harman, K.E. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *British Journal of Dermatology,* 2017, 177, 1170-1201. DOI 10.1111/bjd.15930, NICE akretiteeritud. Loetud aadressil: <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=5905&itemtype=document>
10. Hertl, M., et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Mar;29(3):405-14. doi: 10.1111/jdv.12772.
11. Anandan, V., et al. Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus. *J Clin Diagn Res.* 2017 Apr; 11(4): WC01–WC06 doi: [10.7860/JCDR/2017/21868.9717]
12. European Medicines Agency. EU/3/17/1951. Available from [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2018/01/human\\_orphan\\_002072.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2018/01/human_orphan_002072.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)
13. Heelan, K. Cost and Resource Use of Pemphigus and Pemphigoid Disorders Pre- and Post-Rituximab. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2014, 18:1-9, DOI: 10.2310/7750.2014.14092}
14. National Institute for Health Research. Rituximab for Pemphigus Vulgaris. NICE ID 9190, 2018, March. Retrieved from <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/03/11097-Rituximab-for-Pemphigus-vulgaris-V1.0-MAR2018-NON-CONF.pdf>
15. Shimizu, T., et al. Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. *J Dermatol.* 2014 Nov;41(11):969-73. doi: 10.1111/1346-8138.12649

Taotluse esitamise kuupäev	28.11.2018
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Tiina Toomson (allkirjastatud digitaalselt) Viljar Jaks (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>	