

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 Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel: 7319563 Faks: 7319503
1.4 Taotleja e-posti aadress	kadri.saks@lastehaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	KADRI SAKS
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	kadri.saks@lastehaigla.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>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur inotuzumabosogamitsiiniga, üks ravipäev
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 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	

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

- 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.

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 erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.*

Inotuzumabosogamitsiin on antikeha-ravimi konjugaat (antibody-drug conjugate, ADC), mis koosneb rekombinantsest humaniseeritud IgG4 kapp CD22 antigeeni vastu suunatud monoklonaalsest antikehast ja sellega kovalentselt seotud N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiidist, mille kasutamise näidustuseks on:

- retsidiveeruv või refraktaarne CD22-positiivne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia
- retsidiveeruv või refraktaarne B-eellasrakuline Philadelphia kromosoom-positiivne (Ph⁺) ALL ning kelle eelnev ravi vähemalt ühe türosiini kinaasi inhibiitoriga on ebaõnnestunud

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C91.0
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Äge lümfoblastleukeemia moodustab ligikaudu 15% täiskasvanute ja 80% laste leukeemiajuhtudest. Euroopa Liidus diagnoositakse ligikaudu 7200 uut juhtu aastas, millest ligikaudu 40% (3000 juhtu) on täiskasvanutel. Äge lümfoblastleukeemia on heterogeenne haigus, millel on mitmeid alavorme, millest sagedaseim (85%) on B-eellasrakuline vorm. CD22 on B-rakuliini diferentseerumismarker, mis esineb täiskasvanutel 50-100% B-eellasrakulistest ägedatest lümfoblastleukeemiast.</p> <p>Haiguse prognoos on üldjuhul halb: vanematel patsientidel osutub harva võimalikuks allogeenne tüviraku siirdamine ning 5 aasta elulemus on täiskasvanud patsientidel ligikaudu 35%. Ligikaudu 10% patsientidest ei allu tsütotoksilisele keemiaravile. Retsidiveerunud ja/või keemiaravile allumatu haiguse prognoos on eriti halb: patsientide mediaanne elulemus on kuni 9 kuud.</p>	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus	
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus <i>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 ingliskeelsed 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).</i>	
Otsing teostati Pubmed andmebaasist kasutades MESH termineid: ("Inotuzumab Ozogamicin" [Supplementary Concept]) AND "Adult"[Mesh] Kokku leiti 37 otsingukriteeriumitele vastavalt tulemust, neist 24 oli avaldatud viimase 5 aasta jooksul. Otsingusõnaga „inotuzumab ozogamicin“ leiti kokku 188 tulemust, nende hulgas kliinilisi uuringuid 20. Välja arvati need uuringud, mis olid tehtud lümfoomididiagnoosiga patsientidel.	
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 allolev tabel.
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	

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22–calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. <i>The Lancet Oncology</i> . 2012 Apr;13(4):403–11.	Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Aug 25;375(8):740–53.	Jabbour E, Sasaki K, Ravandi F, Huang X, Short NJ, Khouri M, et al. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage. <i>Cancer</i> . 2018 Oct 15;124(20):4044–55
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloolumus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Uuringusse kaasati 49 patsienti vanuses 6-80 aastat, kellel oli diagnoositud ägeda lümfoblastleukeemia relaps või refraktoorne haigus. Lisaks oli uuringusse kaasamise kriteeriumiks ECOG skoor 0-3, adekvaatne maksa-, neeru ja südamefunktsioon ja CD22 ekspressioon vähemalt 20%. Kõikidel patsientidel oli CD22 marker ekspresseeritud >50% leukeemilistest blastidest.	Kokku randomiseeriti 326 patsienti, kellest 109 kuulusid inotuzumabosogamitsiini gruppi ja 109 standardkeemiaravi gruppi. Uuringusse kaasamise kriteeriumiks oli vanus vähemalt 18 aastat relapseerunud või refraktoorse CD22-positiivse, Philadelphia kromosoom positiivse või negatiivse ägeda lümfoblastleukeemiaga.	Uuringusse kaasati 48 esimese relapsiga Philadelphia kromosoom negatiivse ägeda lümfoblastleukeemiaga patsienti. Patsientide mediaanvanus oli 39 aastat (18-87 aastat). 10% patsientidest oli esmasele ägeda lümfoblastleukeemia ravile refraktaarsed, 48% oli eelnevalt esinenud > 12 kuu jooksul täielik remissioon, 15% oli eelnevalt tehtud allogeenne tüvirakkude siirdamine.

<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsientidele manustati inotuzumabosogamitsiini 1-tunnise intravenoosse infusioonina iga 3-4 nädala tagant. Premedikatsioonina manustati patsientidele paratsetamooli ja difenhüdramiini ja hüdrokortisooni. Esimesed 3 täisealist patsienti ja 3 last said doosi 1,3 mg/m², ülejäänud patsiendid 1,8 mg/m². Päevadel 14, 21 ja 28 peale igat ravimi doosi (kuni täieliku remissiooni saavutamiseni ja sealt edasi peale alternatiivsete ravimeetodite kasutamise järgi) teostati luuüdi aspiratsioonbiopsia morfoloogia hindamiseks ja perifeerse vere analüüs otsustamiseks jätkamist järgmise ravikuuriga.</p>	<p>Inotuzumabosogamitsiini grupis olevad patsiendid said esimese ravitsükli käigus ravimit 1,8 mg/m² intravenoosselt (esimesel ravipäeval 0,8 mg/m² ja 0,5 mg/m² päevadel 8 ja 15 iga ravitsükli jooksul). Kui saavutati täielik remissioon või täielik remissioon ilma hematoloogilise taastumiseta, siis redutseeriti 1. päeva ravimi doos kuni 0,5 mg/m².</p>	<p>Patsiendid said madalama intensiivsusega keemiaravi võrreldes konventsionaalse hüper-CVAD skeemiga, mida nimetatakse mini-hüper-CVD skeemiks. Nimetatud skeemi alusel said patsiendid paaritutel ravitsüklitel ravi tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga, millele lisati päevadel 1 ja 8 vinkristiin. Paarisarvulistel ravitsüklitel said patsiendid ravi metotreksaadi ja tsütarabiiniga. Inotuzumabosogamitsiini manustati esimese 4 ravitsükli 3. päeval. Esimese ravitsükli ajal sai patsiendid inotuzumabosogamitsiini doosis 1,3 – 1,8 mg/m², järgnevate tsükklitel ajal 1,0 – 1,3 mg/m². Patsiendid, kellel esines CD20 ekspressioon > 20% , said lisaks ka ravi rituksimabiga. Kesknärvisüsteemi profülaktikaks said patsiendid metotreksaati + tsütarabiini. Säilitusravi kestis kokku 3 aastat ja koosnes vinkristiinist, metotreksaadist, prednisoloonist ja 6-merkaptopuriinist. Otsus minna edasi tüvirakkude siirdamisega sõltus raviarstist. Uuringuprotokolli muudeti veebruaris 2017, kui veno-oklusiivse haiguse esinemissageduse vähendamiseks ja ravitulemuse parandamiseks otsustati inotuzumabosogamitsiini manustada madalamas doosis 1 x nädalas eelneva 1 x kuus manustamise asemel ja lisada konsolidatsioonravile 4 ravitsükli blinatumomabiga.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>		<p>Standardravi grupis olevad patsiendid said keemiaravi kas FLAG skeemi järgi (tsütarabiin, fludarabiin, G-CSF), tsütarabiin + mitoksantroon või kõrgdoosi tsütarabiini skeemi järgi.</p>	
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Patsiente kaasati juunist 2010 kuni märtsini 2011.</p>	<p>August 2012 kuni märts 2016.</p>	<p>November 2012 kuni jaanuar 2018.</p>

<p>4.2.5 Esmane tulemusnäita ja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	<p>Täieliku remissiooni saavutamise või täieliku saavutamise remissiooni ilma trombotsüütide arvu taastumiseta või neutrofiilide arvu taastumisega.</p>	<p>Täielik remissioon või täielik remissioon ilma hematoloogilise taastumiseta ja üldine elulemus.</p>	<p>Täieliku remissiooni saavutamine, täieliku remissiooni saavutamine ilma trombotsüütide arvu taastumiseta, täielik remissioon ilma hematoloogilise taastumiseta, üldine elulemus</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäita ja tulemus</p>	<p>9 (18%) saavutati täielik remissioon, 19 (39%) saavutati luuüdi täielik remissioon, 19 (39%) esines resistentne haigus. Hea ravivastus tekkis kokku 57% patsientidest.</p>	<p>Inotuzumabosogamitsiini grupis oli täieliku remissiooni ja täieliku remissiooni ilma hematoloogilise taastumiseta grupis oluliselt kõrgem võrreldes standardravi grupiga (80,7% vs 29,4%). 2 aasta üldine elulemus oli inotuzumabosogamitsiini grupis 23% vs 10% standardravi grupis.</p>	<p>Ravivastus tekkis 92% patsientidest (44/48), 35 (73%) patsientidest saavutati täielik remissioon, 8 (17%) patsientidest saavutati täielik remissioon ilma trombotsüütide arvu taastumiseta, 1 (2%) täielik remissioon ilma hematoloogilise taastumiseta. Kõik patsiendid, kellel esines esimesele raviliinile refraktoorne haigus või kellel oli eelnevalt haigus > 12 kuu olnud remissioonis, reageerisid ravile.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäita ja Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uurimus hinnati</p>		<p>Ohutus, remissiooni kestus, progressioonivaba elulemus, hematopoeetiliste tüviraku siirdamise arv, MRD osakaal ravile alluvatel patsientidel</p>	<p>Ohutus, progressioonivaba elulemus, järgnevate allogeensete tüvirakkude siirdamise arv</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäita jate tulemused</p>		<p>Ohutusandmete analüüsimisel leiti, et inotuzumabosogamitsiini grupis oli patsientidel vähem tsütopeniaid. Raske trombotsütopeenia esines inotuzumabosogamitsiini grupis 37% vs 59% standardravi grupis. Vähem patsiente vajasisid inotuzumabosogamitsiini grupis trombotsüütide ülekandeid (64% vs 95%). Febriilset neutropeeniat tekkis inotuzumabosogamitsiini grupis vähem võrreldes standardravi grupiga (24% vs 49%). Progressioonivaba elulemus oli inotuzumabosogamitsiini grupis</p>	<p>Ohutusandmete analüüsil leiti, et patsiendid talusid ravi hästi ja enamus kõrvaltoimeid oli Grade 1 või Grade 2 kõrvaltoimed. Venooklusiivne haigus tekkis 10% patsientidest, peale protokolliga muutmist ühelgi patsiendil venooklusiivset haigust ei tekkinud. Jälgimisperioodi mediaaniks oli 31 kuud, mille jooksul oli 54% patsientidest elus, nendest 28% täielikus remissioonis. Hinnanguline 2 aasta üldine elulemus oli 54% ja progressioonivaba elulemus 42%. 48-st ravitud patsiendist 24 (50%) teostati allogeenne tüvirakkude siirdamine. 2 aasta üldine elulemus</p>

		<p>5,0 kuus vs 1,8 kuud standardravi grupis.</p> <p>Tüvirakkude siirdamine teostati oluliselt rohkematele patsientidele inotuzumabosogamitsiini grupis kui standardravi grupis (41% vs 11%).</p> <p>MRD oli negatiivne 78,4% inotuzumabosogamitsiini grupis vs 28,1% standardravi grupis.</p>	<p>nende patsientide seas oli 65%. Nädalate mediaan, mille jooksul patsiendid said tüvirakkude siirdamise peale ravi inotuzumabosogamitsiiniga, oli 10 nädalat.</p>
--	--	---	---

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 ($\geq 1/10$)	<p>Infektsioon (48%) (sh sepsis ja baktereemia [17%], seeninfektsioon [9%], alumiste hingamisteede infektsioon [12%], ülemiste hingamisteede infektsioon [12%], bakteriaalne infektsioon [1%], viirusinfektsioon [7%], seedetrakti infektsioon [4%], nahainfektsioon [4%])</p> <p>Febriilne neutropeenia (26%) Neutropeenia (49%) Trombotsütopeenia (51%) Leukopeenia (35%) Lümfopeenia (18%) Aneemia (36%)</p> <p>Söögiisu langus (12%)</p> <p>Peavalu (28%)</p> <p>Hemorraagia (33%) (sh hemorraagia kesknärvisüsteemis [1%], hemorraagia seedetrakti ülaosas [6%], hemorraagia seedetrakti alaosas [4%], epistaksis [15%])</p> <p>Ülakõhuvalu (23%) Oksendamine (15%) Kõhulahtisus (17%) Iiveldus (31%) Stomatiit (13%) Kõhukinnisus (17%)</p> <p>Hüperbilirubineemia (21%) Transaminaaside aktiivsuse suurenemine (26%), GGT aktiivsuse suurenemine (21%)</p>

	Püreaksia (32%) Väsimus (35%) Kül mavärinad (11%) Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus (13%) Infusiooniga seotud reaktsioonid (10%)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Pantsütopeenia (2%) Ülitundlikkus (1%) Tuumori lüüsi sündroom (2%) Hüperurikeemia (4%) Astsiit (4%) Kõhupuhitus (6%) Venooklusiivne maksahaigus / sinusoidse obstruktsiooni sündroom (3% [HSCT-eelne] ^d) EKG QT pikenemine (1%) Amülaasi sisalduse suurenemine (5%) Lipaasi sisalduse suurenemine (9%)
Rasked kõrvaltoimed	Venooklusiivne maksahaigus / sinusoidse obstruktsiooni sündroom Müelosupressioon/tsütopeeniad Infektsioonid Veritsus/hemorraagia Infusiooniga seotud reaktsioonid Tuumori lüüsi sündroom (TLS) QT intervalli pikenemine Amülaasi ja lipaasi sisalduse suurenemine
Võimalikud tüsistused	
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.</i> <i>Nt: Perifeersetes dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Venooklusiivne maksahaigus / sinusoidse obstruktsiooni sündroom Kõiki patsiente tuleb hoolikalt jälgida VOD/SOS nähtude ja sümptomite osas, eriti pärast HSCT-d. Nähud võivad olla muu hulgas üldbilirubiini sisalduse suurenemine, hepatomegalia (mis võib olla valulik), kiire kehakaalu tõus ja astsiit. Ainult üldbilirubiini jälgimine ei pruugi aidata tuvastada kõiki VOD/SOS tekkeriskiga patsiente. Kõikidel patsientidel tuleb enne inotuzumabosogamitsiini	

iga annuse manustamist ja selle järgselt jälgida maksafunktsiooni analüüse, sh ALAT, ASAT, üldbilirubiin ja aluseline fosfataas. Patsiente, kelle maksafunktsiooni analüüsides ilmneb kõrvalekaldeid, tuleb sagedamini jälgida maksafunktsiooni analüüsides esinevate kõrvalekallete ning hepatotoksilisuse kliiniliste nähtude ja sümptomite osas. Patsientidel, kes jätkavad HSCT-ga, tuleb maksafunktsiooni analüüse jälgida esimesel HSCT-järgsel kuul eriti hoolikalt, seejärel harvem, standardse meditsiinipraktika kohaselt. Maksaensüümide aktiivsuse tõusu tõttu võib vajalikuks osutuda inotuzumabosogamitsiini manustamise katkestamine, annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine.

VOD/SOS tekkimisel tuleb ravi püsivalt lõpetada. Raske VOD/SOS tekkimisel tuleb seda ravida standardse meditsiinipraktika kohaselt.

Müelosupressioon/tsütopeeniad

Enne inotuzumabosogamitsiini iga annust tuleb jälgida täisvereanalüüsi tulemusi ning ravi ajal ja pärast HSCT-d tuleb patsiente jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning ravi ajal veritsuse/hemorraagia ja muude müelosupressiooni ilmingute osas. Vajadusel tuleb manustada profülaktilistes annustes infektsioonivastaseid ravimeid ning teha vaatlusanalüüse nii ravi ajal kui pärast seda.

Raske infektsiooni, veritsuse/hemorraagia ja muude müelosupressiooni ilmingute, sh raske neutroopenia või trombotsütoopenia ravimiseks võib vajalikuks osutuda manustamise katkestamine, annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Enne manustamist on soovitatav eelravi kortikosteroidide, antipüreetikumide ja antihistamiinidega.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide tekke osas infundeerimise ajal ja vähemalt 1 tund pärast infusiooni lõppu. Sümptomid võivad olla muu hulgas hüpotensioon, kuumahood või hingamisraskused. Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel tuleb infundeerimine katkestada ja võtta kasutusele sobivad ravimeetmed. Sõltuvalt infusiooniga seotud reaktsioonide raskusest tuleb kaaluda infundeerimise katkestamist või steroidide ja antihistamiinikumide manustamist. Raskete või eluohtlike infusioonireaktsioonide korral tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Suure kasvajakoomusega patsientidele on enne ravimi manustamist soovitatav manustada vedelikke ning teha eelravi kusihappe sisalduse langetamiseks.

Patsiente tuleb jälgida TLS-i nähtude ja sümptomite osas ning ravida standardse meditsiinipraktika kohaselt.

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 metaanalüüsides alusel.

Ei ole kohaldatav

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Eestis puudub ägeda lümfoblastleukeemia retsidiivi korral ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiiv.

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>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Ei ole		
2.		
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 ilmunise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1.			
2.			

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

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

--

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.

Inotuzumabosogamitsiini tuleb manustada 3- kuni 4-nädalaste tsüklitena.

Patsientidel, kellel seisab ees hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (HSCT), on ravi soovitatav kestus 2 tsüklit. Kolmandat tsüklit võib kaaluda patsientidel, kes ei saavuta pärast kahte tsüklit täielikku remissiooni (complete remission, CR) või täielikku remissiooni osalise hematoloogilise taastumise (complete remission with incomplete haematological recovery, CRi) ja minimaalsete haigusnähtude (minimal residual disease, MRD) kadumisega. Patsientidele, kes ei jätka HSCT-ga, võib manustada kuni 6 tsüklit. Kõigil patsientidel, kes ei saavuta kolme ravitsükliga CR/CRi, tuleb ravi peatada.

Esimese tsükli ajal on Inotuzumabosogamitsiini soovitatav annus kõigile patsientidele 1,8 mg/m² tsükli kohta, manustatuna kolme eraldi annusena 1. päeval (0,8 mg/m²), 8. päeval (0,5 mg/m²) ja 15. päeval (0,5 mg/m²). 1. tsükkel kestab 3 nädalat, kuid seda võib pikendada neljale nädalale, kui patsient saavutab CR või CRi ja/või, et võimaldada toksilisusest taastumist.

Järgmiste tsüklite ajal on inotuzumabosogamitsiini soovitatav annus 1,5 mg/m² tsükli kohta, manustatuna kolme eraldi annusena 1. päeval (0,5 mg/m²), 8. päeval (0,5 mg/m²) ja 15. päeval (0,5 mg/m²) patsientidele, kes saavutasid CR/CRi või 1,8 mg/m² tsükli kohta, manustatuna kolme eraldi annusena 1. päeval (0,8 mg/m²), 8. päeval (0,5 mg/m²) ja 15. päeval (0,5 mg/m²) patsientidele, kes ei saavuta CR/CRi. Järgnevate tsüklite kestus on 4 nädalat.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Piirkondlik haigla: Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaigla, SA Tallinna Lastehaigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Statsionaarselt
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Hematoloogia/onkoloogia

<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><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>Ei ole asjakohane.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><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>	
<p>Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><i>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.</i></p>	
<p>Tervishoiuteenuse osutajatel on olemas valmisolek taotletava teenuse kasutamiseks.</p>	

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

<p>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</p>	
<p>9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta</p>	
<p>9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</p>	

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	2	2
2. aasta	1	2	2
3. aasta	1	2	2
4. aasta	1	2	2
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>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida <u>konkreetsetesse 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	
Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	33%	
Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	33%	
Tallinna Lastehaigla	Hematoloogia	33%	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Sisehaigused 2065
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Sisehaigused 2065
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Uus teenus ei asenda ühtegi olemasolevat tervishoiuteenust, ei osaliselt ega täielikult.

<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>Taotletava teenuse puhul on tegemist uute ravijuhtudega</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, 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.</i></p>	<p>Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin ära toodavad.</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>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></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>	

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 müügilooahoidja 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 teenusesse“

<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>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes</p> <p><i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
<p>11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi</p>	<p>11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta</p>	<p>11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest</p> <p><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></p>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta 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 sätestatut ning selgitada:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>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> <i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i> <i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i> 		
<p>Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud.</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_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

--

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
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>	Puudub
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>	Puudub
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>	Ei ole
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei ole
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus	
<i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt: Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid. Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598. Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.</i>	

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Kadri Saks
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	

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)".