

## TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et Tervisekassa 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 Meditsiinigeneetika Selts (registrikood 80378942)
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 2, Tartu 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	7 319 488
1.4 Taotleja e-posti aadress	meditsiinigeneetika@gmail.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Karit Reinson
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	53319170
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Karit.Reinson@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Pole loetelus
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Vastsündinute sõeluuring tsüstilise fibroosi suhtes.
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 <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)	

<sup>1</sup> Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või Tervisekassa.

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Tsüstiline fibroos (TF) on märkimisväärselt eluiga lühendav pärilik haigus, mis mõjutab oluliselt inimeste elu ja elukvaliteeti. Ameerika Ühendriikide TF-i patsientide registri andmetel on aastatel 2019-2023 TF-iga sündinud laste keskmine oodatav eluiga 61 aastat (*Cystic Fibrosis Foundation*). Selline eluea prognoos on saavutatav õigeaegse diagnoosimise ja ravi korral, seega riikides, kus toimub vastsündinute sõeltestimine (USA-s algas üleriigiliselt 1980-ndatel). Viimase kümne aasta andmete alusel oli TF-i diagnoosiga keskmine eluiga Eestis 22,5 aastat (M. Vasara poolt hallatav Eesti TF-i registri andmed).

Eestis on TF-i esinemissagedus 1:7457 (T. Kahre *Tartu Univeristy Press*, 2004) elussünni kohta ning 2011. aasta seisuga oli Eestis TF-i diagnoosimisel mediaanvanus 1,6 aastat (Moor *et al.*, 2013). Samal ajal oli Suurbritannias TF-i patsientide mediaanvanus diagnoosimisel kolm kuud, USA-s viis kuud, vanades Euroopa Liidu maades (liitunud enne 2004. aastat) kuus kuud, uutes Euroopa Liidu maades keskmiselt 11 kuud (Moor *et al.*, 2013), enamikes neis riikides toimus ka vastsündinute sõeltestimine (VS). Seega, võrreldes teiste riikidega jõutakse Eestis TF-i diagnoosini hiljem, mistõttu hilineb ravi, tõuseb koormus meditsiinisüsteemile ning lüheneb oluliselt patsientide eluiga.

### 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

VS TF-i osas on näidustatud kõikidele Eesti vastsündinutele, sest parimate ravitulemuste saavutamiseks tuleks TF diagnoosida presümptoomses faasis, et ennetada TF-ist põhjustatud terviseprobleemide teket või nende süvenemist.

<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 ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p>ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	
--	--

<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>Näidustatud on kõikidele Eesti vastsündinutele</p>
--	---

<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus  <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>
--

TF on autosoom-retsessiivse pärilikkusega haigus (ORPHA ja OMIM koodi järgi vastavalt 586 ning #219700), mis võib avalduda, kui mõlemad vanemad kannavad haigusseoselist muutus *CFTR* geenis ning laps pärib mõlemalt vanemalt haigusseoselise muutusega geenikoopia. *CFTR* geenis põhimuutuse kandluse tõenäosus on 1:84 [16] ning igal aastal sünnib Eestis keskmiselt 1-2 TF-ga last 2023. aasta lõpu seisuga oli Eestis teada 61 TF-iga patsienti vanuses 1 – 45 aastat (otsesuhtlus dr S. Pladoga). TF-i puhul on iseloomulik klassikaline sümptomite triaad: krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pankrease eksokriinne puudulikkus ning klooriidioonide suurenenud sisaldus higis. Enamikul patsientidest avalduvad TF-i sümptomid esimesel eluaastal, kuid haigust diagnoositakse igas vanuses, üksikutel juhtudel ka täiskasvanueas.

TF-i põhjustavad muutused *CFTR* geenis (ingl *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeen). Selles geenis on teada vähemalt 1530 erinevat TF-i põhjustavat patogeenset muutust (ClinVar andmebaas). Eestis on kõige levinumateks muutusteks *CFTR* geenis mutatsioonid p.F508del (54%) ja c.262\_263del (15%) (Kahre *et al.*, 1998). Kokku on leitud Eesti TF-i patsientidel >20 erineva *CFTR* geenimuutuse (Kahre 2004).

TF-i korral on häirunud *CFTR* valgu funktsioon, mis on vajalik kloriidioonide transpordiks raku sisemusest raku välismembraanile. Puuduliku kloriidioonide transpordi tõttu on häiritud ka vee molekulide liikumine rakkudest välja ekstratsellulaarsesse ruumi, mistõttu on TF-iga patsientide kõik sekreedid, sh hingamisteede ja kõhunäärme sekreet väga viskoossed. Sekreetide viskoossus soodustab bakterite paljunemist, põhjustades sagedasti ja korduvaid hingamisteede põletikke, mis vajavad nii ambulatoorset ravi kui ka korduvaid hospitaliseerimisi. Sagedased põletikud viivad süveneva kroonilise kopsuhaiguse ning püsiva kopsude funktsiooni languseni. Kuna kõhunäärme sekreet on väga viskoosne, ei jõua seedimiseks vajalikud ensüümid soolestikku ja tekivad toidu seedimise ja imendumise häired, tuues kaasa toitainete puuduse ning kaalu- ja kasvupeetuse. Samuti tekivad paljudel TF-i patsientidel suhkruhaigus ja maksafunktsiooni häired. Enamikel juhtudest viib krooniline süvenev kopsuhaigus varajase surmaga lõppeva hingamispuudulikkuseni.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad 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).*

<p>Uuringuid otsiti PubMed-ist (<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>). Otsingu märksõnad olid ((newborn[MeSH Terms]) AND (neonatal screening[MeSH Terms])) AND (cystic fibrosis[MeSH Terms]). Otsingu tulemusel leiti 893 artiklit, millest käesolevas taotluses on viidatud 33 teadusuuringule, mis kirjeldavad erinevate riikide TF VS-i kulutõhususe ja efektiivsuse analüüsi ning vaatlus- ja randomiseeritud uuringuid VS-i võimalike tervisetulemite hindamiseks.</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p><b>Mak et al., 2016</b> vaatlusuuringusse kaasati 303 TF patsienti. Uuringugrupp jagunes kaheks: 201 patsienti kuulus VS gruppi ja 102 patsienti mitte-VS gruppi (kontrollrühm).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Hinnati TF vastündinute sõeltestimise pikemaajalisemat mõju patsientide tervisele.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Võrreldi sõeltestimisel ja kliiniliste sümptomite põhjal TF diagnoosi saanud patsientide tervisetulemeid.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Kasutati Kanada TF registri andmeid ajavahemikust 2008 kuni 2013.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmaste tulemusnäitajatena uuriti toitumuse markereid nagu kaalu, pikkuse ja kehamassiindeksi vastavust lapse vanusele.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Patsientide kasvu, kaalu ja kehamassiindeksi andmete analüüsiga näidati, et VS-grupis oli patsientidel parem kasvu ja kaalu tempo. Uuringu tulemusena järelitati, et TF VS-i tulemusel on paranenud TF patsientide pikemaajalised tervisenäitajad.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teiseste tulemusnäitajatena hinnati uuringus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>) ja <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>) infektsioonide esinemist, hospitaliseerimiste arvu ja haiglas veedetud aega.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Uuringu tulemusena leiti, et VS grupis oli vähem kopsufunktsiooni halvenemisest tingitud hospitaliseerimisi. <i>P. aeruginosa</i> infektsioone esines VS grupis vähem, kuid <i>S. aureus</i> infektsioone veidi rohkem võrreldes mitte-VS grupiga.</p>
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p><b>Martin et al., 2012</b> uuris 12 994 USA ja 1220 Austraalia ≤18 aastase TF patsiendi terviseandmeid 2003. aasta registritest.</p>

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Hinnati kopsufunktsiooni ja kasvu tulemusi.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrreldi kahe riigi andmeid, kasutades mudeleid, mis hindavad erinevusi kasvu ja kopsunäitajate osas arvestades patsientide vanust, sugu, genotüüpi ja diagnoosi saamist sõeltestimise teel.
4.2.4 Uuringu pikkus	Võrreldi $\leq 18$ aastaste TF patsientide terviseandmeid riiklikes registrites aastal 2003.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Analüüsiti pikkuse, kaalu ja kopsufunktsiooni (forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht (FEV <sub>1</sub> )) näitajaid.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	FEV <sub>1</sub> oli sõeltestitud patsientidel 5,3% suurem. Kehamassiindeksi osas erinevust VS ja sümptomite põhjal diagnoosi saanud lastel ei leitud.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	ei määratletud
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	ei määratletud
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<b>McKay et al., 2005</b> kaasasid vaatlusuuringusse 100 TF patsienti, kellest 60 kuulusid VS gruppi ja 57 mitte-VS gruppi.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Sooviti kindlaks teha, kas varajasem ravi tänu TF sõeltestimisele parandab kopsufunktsiooni näitajaid noorukiealistel.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrreldi sõeltestimisel ja kliiniliste sümptomite põhjal TF diagnoosi saanud patsientide tervisetulemeid.
4.2.4 Uuringu pikkus	15 aastat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Kopsufunktsiooni näitajad ja toitumus.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	VS grupi patsientidel oli võrreldes mitte-VS grupi uuritavatega statistiliselt olulisel määral paremad Shwachman-Kulczycki skoorid (7.0, $P \leq .05$ ), kopsuröntgeni skoorid (2.3, $P \leq .05$ ) ja kopsufunktsiooni näitajad FEV <sub>1</sub> 12,3% parem $P \leq .01$ ; FVC 12,6% parem $P \leq .01$ ja FEF <sub>25-75</sub> oli 23,3% parem $P \leq .01$ . Analüüsi tulemusel järeldati, et varasemalt imiku ja lapseas näidatud skriiningu patsientide parem kopsufunktsioon on jätkuvalt parem ka noorukieas.

	Toitumuse osas ei leitud kahe grupi vahel statistiliselt olulisi erinevusi.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	ei määratletud
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	ei määratletud

*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 ( $\geq 1/10$ )	Ei ole asjakohane
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Ei ole asjakohane
Rasked kõrvaltoimed	Ei ole asjakohane
Võimalikud tüsistused	Ei ole asjakohane
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: Perifeerset 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>	
TF sõeluuringu lisamisel vastsündinute sõeluuringu programmi ei lisandu ühtegi kõrvaltoimet ega tüsistust. TF sõeluuringul kasutatakse juba varasemalt vastsündinute sõeluuringuks kogutud vereplekke.	

#### 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.*

Euroopas oli 2022. aasta seisuga riiklik vastsündinute TF-i sõeluuringuprogramm olemas 23 riigis (Austria, Tšehhi, Taani, Ühendkuningriik, Prantsusmaa, Saksamaa, Iirimaa, Läti, Luksemburg, Holland, Põhja-Makedoonia, Norra, Poola, Portugal, Venemaa, Slovakkia, Šveits, Türgi, Itaalia, Hispaania, Belgia, Serbia, Ukraina). Enam kui pooltes nimetatud riikidest on programm kestnud üle kümne aasta. Kaheksas riigis (Rootsi, Leedu, Sloveenia, Ungari, Kreeka, Küpros, Armeenia, Iisrael) on riikliku sõeluuringuprogrammi loomise protsessiga alustatud (Munck *et al.*, 2022).

TF-i sõeluuring on mitmeetapiline. Seoses TF-i suure geneetilise varieeruvusega eri rahvustesse kuuluvate patsientide vahel, varieerub ka sõeluuringu skeem riigiti oluliselt.

Esimeses etapis on kõigis Euroopa riikides ning USAs kasutusel immunoreaktiivse trüpsinogeneeni (IRT) kontsentratsiooni mõõtmine kuivatatud vereplekist. Teises etapis kasutatakse enim molekulaargeneetilist analüüsi *CFTR* geeni muutuste määramiseks, seejuures erineb riigiti palju ka geenipaneelide suurus [üksikuid muutusi määrav paneel (DNA) või laiendatud paneel (EGA)]. Osades riikides on teises etapis kasutusel IRT kordusmõõtmine või pankreatiidiga seotud valgu (ingl *pancreatitis associated proteiin; PAPI*) määramine.

Nimetatud meetodikaid kasutatakse erinevate riikide programmides erinevas järjekorras ja kombinatsioonis, mille eesmärk on minimeerida väljakutsumist vajavate laste hulka, kuid leida üles kõik haiged lapsed.

Näiteid erinevate riikide publikatsioonidest:

##### 1. **Holland:**

TF sõeltestimist alustati Hollandis 1. mail 2011. aastal. **Dankert-Roelse *et al.*, 2019** uuringus on analüüsitud sõeltestimise andmeid ajavahemikul 1. mai 2011 – 1. jaanuar 2016 (819 879 vastsündinut). Antud perioodil kasutati IRT/PAP/DNA/EGA strateegiat. Artikli autorid näitasid, et sõeltestimiseks kasutatud algoritm on kõrge PPV (63%) ja spetsiifilisusega (99,99%), tuvastab väikese arvu ebaselge (CFSPID) diagnoosiga ja patogeense muutuse kandjaid ning saavutab soovitud mediaanvanuse diagnoosimise hetkel (22 p). Kuid märgitakse ära, et programmi tundlikkus (90%) vajab parandamist.

##### 2. **Taani:**

TF sõeltestimist alustati Taanis 1. mail 2016. **Skov *et al.*, 2019** kirjeldasid 2 aastat kestnud skriiningu tulemusi. Kasutati IRT/DNA/EGA strateegiat ja testiti 126 338 vastsündinut. Tuvastati oodatav arv TF-ga vastsündinuid, CFSPID diagnoosiga vastsündinuid tuvastati vähe. Sõeltestimise tundlikkus oli 91,7% ning PPV 84,6%. Sõeltestimise juurutamine Taanis hinnati edukaks. Selle tulemusena lühendati TFi diagnoosimise aega, mis võimaldas patsientidele pakkuda optimaalset ravirežiimi.

##### 3. **Portugal:**

**Marcão *et al.*, 2018** artiklis kirjeldatakse 2013. aastal alustatud ja kolm aastat kestnud pilootuuringut, mille raames testiti 255 000 vastsündinut IRT/PAP/IRT strateegiaga. Kasutatud algoritmiga saavutati kõrge tundlikkus (94,44%), spetsiifilisus (99,98%) ja PPV (41,03%).

##### 4. **Prantsusmaa:**

**Sarles *et al.*, 2014** kirjeldavad Prantsusmaal läbi viidud uuringut, mille raames võrreldi kahte erinevat strateegiat (IRT/DNA ja IRT/PAP) vastsündinute sõeltestimiseks. Uuringusse oli kaasatud 553 167 vastsündinut. IRT/DNA strateegia tundlikkus oli 91,9% ja PPV oli 27,1%. IRT/PAP strateegia tundlikkus oli 93,2% ja PPV 8,6%.

##### 5. **Toscana (Itaalia):**

**Botti *et al.*, 2021** avaldasid 34 aasta jooksul Toscanas kasutusel olevate TF sõeltestimise strateegiate analüüsi. Aastatel 2011–2018 kasutati paralleelselt kahte strateegiat: IRT1/IRT2+LACT ja IRT1/DNA. Antud perioodil testiti 231 845 vastsündinut. IRT1/IRT2+LACT strateegia tundlikkuseks

saadi 84,61%, spetsiifilisus oli 99,81% ja PPV 9,26%. IRT1/DNA strateegia tundlikkus oli 90,38%, spetsiifilisus 99,91% ning PPV 19,5%. Kaks meetodikat kombineerituna saavutasid tundlikkuse 96,15%, spetsiifilisuse 99,75% ning PPV 8,09%.

## 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>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tsüstilise fibroosi diagnoosimine sümptomite ilmnedes (st oluliste organkahjustuste tekkimise järgselt)		Tsüstilise fibroosi sõeluuringu efektiivsust on erinevates uuringutes (Barreda <i>et al.</i> , 2021, Tluczek <i>et al.</i> , 2011, Farrell <i>et al.</i> , 2005, Farrell <i>et al.</i> , 2003, Doull <i>et al.</i> , 2001, Chatfield <i>et al.</i> , 1991) hinnatud kopsufunktsiooni näitajate ja kopsuröntgeni hindamisskooride, <i>P. aeruginosa</i> infektsiooni, hospitaliseerimise, ravi ning suremusega seotud näitajate abil. Ning uuringute tulemusena on leitud, et sõeluuring vähendab suremust ja parandab kõiki uuritud tervisetulemeid.
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 ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
ECFS best practice guidelines	2018		Delphi meetod



(Castellani <i>et al.</i> , 2018)		Soovitatakse rakendada vastsündinute sõeltestimist.	
Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation (Farrell <i>et al.</i> , 2017)			32 TF eksperdist koosneva komitee poolt kokku pandud juhised.
		Soovitatakse rakendada vastsündinute sõeltestimist.	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>TF-i VS-i efektiivsust on erinevates teadusuuringutes hinnatud FEV-i (forsseeritud väljahingamise hulk), FVC-i (forsseeritud vitaalkapatsiteet), FEF-i (forsseeritud väljutusvool), Wisconsin'i ja Brasfield'i kopsuröntgeni skooride, <i>P. aeruginosa</i> infektsiooni riski, hospitaliseerimise, ravimikasutuse ning suremuse abil. Randeeritud ja vaatlusuuringutes leiti, et TF-i VS võimaldab kõiki hinnatud tervisetulemeid parandada ja vähendada suremust võrreldes TF-i diagnoosimisega sümptomite tekkel ilma VS-ita (kontrollrühm).</p> <p>Teadusuuringutega on näidatud kuni 18% suuremat FEV väärtust VS grupis võrreldes kontrollrühmaga (12,3% suurem McKay <i>et al.</i>, 2005; 5,3% suurem Martin <i>et al.</i>, 2012; 18% suurem Collins <i>et al.</i>, 2008).</p> <p>FVC väärtust on hinnatud VS rühma patsientidel kuni 15,9% suuremaks (15,9% Dijk <i>et al.</i>, 2011; 12,5% McKay <i>et al.</i>, 2005; 8,5% Waters <i>et al.</i>, 1999).</p> <p>FEF väärtust on erinevates vanuserühmades hinnatud VS grupis kuni 23,3% paremaks võrreldes kontrollrühmaga (21,2% Waters <i>et al.</i>, 1999; 23,3% McKay <i>et al.</i>, 2005; 19,8% Dijk <i>et al.</i>, 2011).</p> <p>Wisconsin'i ja Brasfieldi kopsuröntgeni skooride võrdlevaid tulemusi VS-i ja kontrollrühmas on kirjeldanud Farrell <i>et al.</i>, 2005, Farrell <i>et al.</i>, 2003, Tluczek <i>et al.</i>, 2011, kes leidsid, et diagnoosimise hetkel on mõlemad kopsude seisundit hindavad skoorid VS-i rühmas paremad kui kontrollrühmas, kuid aja jooksul statistilised erinevused kaovad.</p> <p>Kuni 10 aastaste patsientide seas on uuringutega näidatud <i>P. aeruginosa</i> infektsiooni esinemist VS rühmas kuni 30% vähem kui kontrollrühmas (Mak <i>et al.</i>, 2016 vastavalt 28,4% vs 61,8%; Sherman <i>et al.</i>, 2020 12,8% vs 37,8%).</p> <p>Hospitaliseerimise sagedust ja aega on uuritud kuni 10 aastaste patsientide seas ning leiti, et VS grupis on väiksem nii hospitaliseerimiste arv kui ka haiglapäevade arv (keskmine hospitaliseerimiste arv 5–8 aastastel 0,5 VS rühmas ja 2,14 kontrollrühmas Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i>, 2021; keskmine haiglapäevade arv 1. eluaastal 19,2 VS rühmas ja 27 kontrollrühmas).</p> <p>Ravimikasutuse osas on uuritud enim intravenoosete antibiootikumide kasutamist ning on leitud, et VS rühmas on intravenoosete antibiootikumide kasutamist oluliselt vähem (Sherman <i>et al.</i>, 2020 5,8% vs 37,8%; Sims <i>et al.</i>, 2007 24% vs 43%).</p>			

VS ja kontrollrühma vaheline statistiliselt oluline erinevus suremuses on leitud 5 ja 10 aastaste patsientide seas, kus on suremus vastavalt 0% VS rühmas ning 4,4% ja 9,1% kontrollrühmas (McKay *et al.*, 2005; Doull *et al.*, 2001).

## 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.*

TF-i VS-i tarbeks saab kasutatakse neid samu vereplekke, mida kogutakse juba praegu vastsündinute riikliku sõeltestimise programmis, seega eraldi vereanalüüsi võtmist ja logistikat korraldada pole vaja.

Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinikus (TÜK GPMK-s) on võimalik mõõta esimese etapina kuivatatud vereplekist IRT taset, kasutades Victor2D poolautomaatset fluorestsentsi mõõtmise instrumenti. See on kliiniliselt valideeritud immuunokeemiline meetod (DELFI<sup>®</sup>Neonatal IRT kit, Revvity (Perkin Elmer) CE IVD, Wallac Oy, Finland), kus kasutatakse monoklonaalseid antikehi ning mõõdetakse fluorestsentsi taset, mis on proportsionaalne IRT kontsentratsiooniga proovis.

Positiivse IRT tulemusega vastsündinute vereplekkidest määratakse samast kaardist teise etapina PAP valgu kontsentratsioon, kasutades MucoPAP-F testkitti (DYNABIO S.A, Prantsusmaa). Antud testkit on spetsiaalselt arendatud PAP-i määramiseks vastsündinutelt kogutud vereplekkidest, see omab CE IVD märgist ning on kasutatav Victor2D instrumendil.

Kui PAP-i väärtused on kõrgenenud, suunatakse need proovid DNA testile. DNA testiks kasutatakse samuti sama vastsündinute testkaarti, kuid DNA eraldatakse kahest uuest 3 mm läbimõõduga vereplekist NucleoSpin kitiga (MACHEREY-NAGEL SAS, France). Antud meetodika on juba aastaid kasutusel TÜK GPMKs DNA eralduseks vastsündinute testkaartidest.

Järgmises etapis rakendub kogu *CFTR* geeni sekveneerimine NGS meetodikaga, näiteks IVD CE märgistusega kit valideeritud testimaks vereplekkidest eraldatud DNAd (Devyser *CFTR* NGS, Stockholm, Rootsi).

Kui vastsündinul detekteeritakse üks või rohkem patogeenset muutust *CFTR* geenis või esialgne IRT väärtus on üle 120 µg/L, loetakse sõeltesti tulemus positiivseks.

Juhul kui sõeltestimise laboratoorne tulemus on negatiivne, siis lapsevanemaid sellest ei teavitata ning vastus liigub koos teiste vastsündinute sõeluuringu vastustega terviseportaali: <https://www.terviseportaal.ee/>. Kui tulemus on positiivne, siis võetakse perekonnaga esimesel võimalusel telefoni teel ühendust ning suunatakse Tartusse või Tallinnasse SA TÜK GPMK-i vastuvõtule. Sarnane töökorraldus toimib ka praeguse vastsündinute riikliku sõeluuringuprogrammi läbiviimisel ning on olnud kasutusel TF-i sõeluuringu pilootprogrammi ajal, kus on olnud võimalik teha vajadusel muudatusi töökorralduse paremaks sujumiseks. Vastuvõtul selgitatakse sõeltesti tulemusi ja vajadusel kogutakse vastsündinult veenivereproov leitud *CFTR* geeni muutuste kinnitamiseks või vajadusel deletsioonide/duplikatsioonide tuvastamiseks *CFTR* geenis ning perekond suunatakse edasi SA Tallinna Lastehaiglasse või SA TÜK Lastekliinikusse vastsündinul higikloriidide ja pankrease elastaasi määramiseks ning

diagnoosi lõplikuks kinnitamiseks. Eelkirjeldatud töövoog on heas kooskõlas parima TF-i VS-i läbiviimise praktikaga (Castellani *et al.*, 2018).

## 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>	SA TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Osutatakse laboriteenust ja vajadusel arsti konsultatsiooni ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Meditsiinigeneetika
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>	Minimaalne teenuse maht sõltub vastsündinute arvust (2023. aastal sündis Eestis 10 949 last).
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>Käimasoleva pilootprojekti raames on tootjapoolse spetsiifilise analüsaatori, analüüsi protokoll ja tulemuste analüüsi programmi väljaõpe tehtud, seega teenuse osutamiseks täiendavat väljaõpet vaja ei ole.</p> <p>Teenuse käivitamiseks ja käimas hoidmiseks on vajalik lisapersonal. Vajalik on SA TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku laborisse 0,75 koormusega (rakendus)kõrgharidusega bio-/laborianalüütik ning 0,5 koormusega kõrgharidusega laborispetsialist. Kliinilise geneetika osakonda 0,1 koormusega pediatrit/ meditsiinigeneetikut, kes nõustab/koordineerib koostööd erinevate raviasutuste vahel ning konsulteerib perekondi positiivse sõltestitulemuste osas. Vajadusel toimub uue personali koolitus GPM kliiniku siseselt.</p>	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <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>Töökorraldus on sarnane olemasoleva vastsündinute sõeluuringu ja molekulaardiagnostikas teostatavate geneetiliste analüüsidega. Veri kogutakse jooksvalt kõigilt vastsündinutelt, kelle vanemad on vastsündinute sõeluuringuga nõustunud. Nädalas teostatakse analüüsi 2–3 korda. Töökorraldus teenuse osutamiseks on sisse töötatud, laboris on olemas analüüsiks vajalikud</p>	

seadmed (vereplokkide augustaja, plaadipesur, fluorestsentsi mõõtmise instrument ja automaatdosaator ning sekveneerimiseks vajalikud instrumendid). Hetkel kasutuses oleva, valideeritud meetodika jaoks on personal koolitatud, vajadusel toimub uute inimeste koolitus kliiniku siseselt.

Teenuse osutaja on valmis koheselt teenust osutama.

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah, pilootprojekti raames
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Aprill 2023
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ligikaudu 11 000 vastsündinut aastas.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	SA TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole kodeeritud. Pilootprojekti on rahastatud TÜK Lastefondi toetustest, TÜ kliinilise meditsiini instituudi ja SA TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku eelarvest.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Pilootprojekti käigus on juba tuvastatud üks vastsündinu, kellel kinnitus tsüstiline fibroos ja on suunatud diagnoosipõhisele ravile.

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv 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	11 000	1	11 000
2. aasta	11 000	1	11 000
3. aasta	11 000	1	11 000
4. aasta	11 000	1	11 000
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>			
Teenuse maht on aastate lõikes sarnane. Keskmiselt on viimastel aastatel Eestis sündinud ligikaudu 10 000 – 12 000 last (2023. a sündis Eestis 10 949 last). Antud teenuse mahtu mõjutab otseselt sündide arv.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel			

*Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.*

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sama jaotus vastsündinutega tegelevate raviasutuste vahel nagu praeguses sõeluuringute programmis. Näiteks võib vaadata 2024 aasta andmeid 66647 koodi kohta.	Sama jaotus vastsündinutega tegelevate raviasutuste vahel nagu praeguses sõeluuringute programmis. Näiteks võib vaadata 2024 aasta andmeid 66647 koodi kohta.	11 000

#### **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>	Vastsündinute TFi sõeluuringule ei lisandu ühtki tervishoiuteenust.
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>	Tuginedes eelnevale kokkuvõttele (punkt 5.3) lisandub alternatiivsel juhul ehk sümptomite põhisel diagnoosimisel ravi alguse hilinemine, patsient vajab sagedamini ja enamate arstide/spetsialistide konsultatsioone ning tervises seisund on kehvem kui VS-I diagnoositud juhtudel.
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>	Osaliselt asendab. Tsüstilise fibroosi sõeluuring aitab vähendada eriarstide koormust, kuna võimaldab diagnoosi saada haiguse varajases faasis, kui selged sümptomid pole veel avaldunud. Lisaks, aitab säästa ressursse ebavajalike lisauuringute ning vähenenud hospitaliseerimissageduse arvelt.
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?	Teenuse kasutuselevõtmisel ei lisandu uusi ravijuhte, sest TF-ga patsiendid sünnivad VS-st sõltumata.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse	Tsüstilise fibroosi vastsündinute sõeluuringuga ei kaasne täiendavaid tervishoiuteenuseid. Pigem on teadusuuringutega näidatud sõeluuringus tuvastatud

<p>raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	<p>TF patsientide tervishoiuteenuste kasutus on väiksem võrreldes kliiniliste sümptomite põhjal diagnoosi saanutega.</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>. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Teadusuuringud näitavad, et kliiniliste sümptomite põhjal TF diagnoosi saanud patsientide seas on rohkem intravenoosete antibiootikumide kasutust (Sherman <i>et al.</i>, 2020; Sims <i>et al.</i>, 2005; Sims <i>et al.</i>, 2007). Samuti hospitaliseeritakse sümptomite alusel diagnoositud TF-ga isikuid rohkem kui VS-ga tuvastatud patsiente ja nad vajavad haiglaravi pikemat aega (Accurso <i>et al.</i>, 2005; Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i>, 2021; Mak <i>et al.</i>, 2016).</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	<p>Teadusuuringutega on näidatud, et sõeluuringuga tuvastatud TF patsientidel on võrreldes kliiniliste sümptomite alusel diagnoosi saanud patsientidega paremad kopsufunktsiooni näitajad (Mak <i>et al.</i>, 2016; Martin <i>et al.</i>, 2012; McKay <i>et al.</i>, 2005), väiksem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infektsiooni risk (Mak <i>et al.</i>, 2016; Sherman <i>et al.</i>, 2020; Accurso <i>et al.</i>, 2005), vähenenud hospitaliseerimissagedus (Accurso <i>et al.</i>, 2005; Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i>, 2021; Mak <i>et al.</i>, 2016), vähenenud intravenoosete antibiootikumide kasutamine (Sherman <i>et al.</i>, 2020; Sims <i>et al.</i>, 2007) ning samuti on vähenenud suremus erinevates vanuserühmades (Doull <i>et al.</i>, 2001, McKay <i>et al.</i>, 2005, Dijk <i>et al.</i>, 2011).</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>Teadusuuringutega on näidatud, et diagnoosimisele järgnenud aasta jooksul on VS rühma patsientidest hospitaliseeritud 22% ja mitte-VS rühmas 64% (Accurso <i>et al.</i>, 2005), keskmine hospitaliseerimiste arv 5 – 8 aastastel on 0,5 VS rühmas ja 2,14 mitte-VS rühmas (Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i>, 2021) ning samuti on leitud, et VS rühma seas on 1. eluaastal haiglas veedetud päevade arv väiksem kui mitte-VS rühmas, vastavalt 19,2 ja 27 päeva (Chatfield <i>et al.</i>, 1991).</p>



## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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

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

Tsüstilise fibroosi sõeluuringu aastane maksumus, arvestades reaktiivide, tarvikute ning ka personali ja seadmete kulu, on ligikaudu 193 000 eurot aastas (17,59 eur/patsient). TTH72 Tsüstilise fibroosi sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhususe hindamisel arvestati ühe patsiendi hinnaks 16 eurot, milles ei arvestatud koordineerimise komponenti (0,1 koormusega meditsiinigeneetik/pediaater) teenuses. Antud taotlusesse oleme selle sisse kalkuleerinud. Kulud võivad tõusta seoses IVDR regulatsioonile EU 2017/746 vastavate testikomplektide ja seadmete nõuetega.

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist Tervisekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt Tervisekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, 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.*

Tsüstilise fibroosi sõeluuringu kulutõhusus on hindamisel Tartu Ülikoolis (TTH72 Tsüstilise fibroosi sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus), kuhu on kaasatud Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku arste ja spetsialiste ning dr Maire Vasar ja dr Silvi Plado.

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) 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>
Hollandi kulutõhususe hinnang (van der Ploeg <i>et al.</i> , 2015)	2015	Hinnati erinevate sõeltestimise strateegiate (IRT+PAP, IRT+DNA-seq, IRT+PAP+DNA-seq, IRT+DNA) ICER määrasid võrreldes situatsiooniga, kus sõeltestimist üldse ei tehta. Uuringu tulemusena leiti, et kõik uuritud

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus "Tervisekassa 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"

<sup>9</sup> Kätesaadav [siit](#)

		strateegiad on kulutõhusad varieerudes 23 600 – 29 200 euronil võidetud eluaasta kohta.
Kanada kulutõhususe hinnang (Nshimyumukiza <i>et al.</i> , 2014)	2014	Võrreldi erinevate sõeltestimise strateegiate (IRT+PAP, IRT+DNA, IRT+IRT-DNA, IRT+PAP+DNA) ja sõeltestimise puudumise kulutõhusust. Uuringu tulemusena järelitati, et kõik uuringus hinnatud sõeltestimise strateegiad on kulutõhusamad kui sõeltestimise puudumine.
Hollandi kulutõhususe hinnang (van den Akker-van Marle <i>et al.</i> , 2006)	2006	Võrreldi erinevate sõeltestimise strateegiate (IRT+IRT, IRT+DNA, IRT+DNA+IRT, IRT+DNA+DGGE) kulutõhusust võrreldes sõeltestimise puudumisega. Uuringu tulemusena leiti, et kõik uuritud strateegiad on kulutõhusad varieerudes 24 800 – 39 800 euronil võidetud eluaasta kohta.
Ühendkuningriik (Simpson <i>et al.</i> , 2005)	2005	Hinnati sõeltestimise (IRT+DNA strateegia) kulutõhusust ja leiti, et sõeltestimise kulutõhususe määr võidetud QALY kohta on 8055 eurot.
<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 sätestatud ning selgitada:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><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></li> <li><i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i></li> <li><i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></li> </ol>		
<p>Teenus on vajalik meditsiinilistel näidustustel, omaosalus pole rakendatav.</p>		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Väärkasutust antud teenuse osutamisel ei ole. Kõiki elussündinud vastsündinuid koheldakse võrdselt, st nende vanematele pakutakse võimalust, et nende vastsündinut antud sõeluuringu raames testitakse. Igale lapsevanemale jääb õigus sõeluuringu programmis osalemisest keelduda.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	<p>Liigkasutust antud teenuse osutamisel ei ole. Kõiki elussündinud vastsündinuid koheldakse võrdselt, st nende vanematele pakutakse võimalust, et nende vastsündinut antud sõeluuringu raames testitakse. Kõiki vastsündinuid testitakse ainult 1 kord. Igale lapsevanemale jääb õigus sõeluuringu programmis osalemisest keelduda.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p>	



<i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Teenuse osutamist ei mõjuta patsiendi isikupära ja eluviis.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Pole vajalik.
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

*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 koopiad.*

1. Accurso, F.J., M.K. Sontag, and J.S. Wagener, *Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis*. J Pediatr, 2005. **147**(3 Suppl): p. S37-41.
2. Barreda CB, Farrell PM, Laxova A, et al. Newborn screening alone insufficient to improve pulmonary outcomes for cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2021;20(3):492-8. Epub 2020/06/18.
3. Botti, M., Terlizzi, V., Francalanci, M. *et al.* Cystic fibrosis in Tuscany: evolution of newborn screening strategies over time to the present. *Ital J Pediatr* **47**, 2 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00948-8>
4. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. Ecf's best practice guidelines: The 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-78. Epub 2018/03/07.
5. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in wales and the west midlands: Clinical assessment after five years of screening. Archives of disease in childhood. 1991;66(1 Spec No):29-33. Epub 1991/01/01.
6. ClinVar andmebaas <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=CFTR> Viimane lehe külastus 08.11.2024
7. Collins, M.S., et al., *Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening*. Pediatr Pulmonol, 2008. **43**(7): p. 648-55.
8. *Cystic Fibrosis Foundation* <https://www.cff.org/intro-cf#testing-and-genetics> Viimane lehe külastus 18.07.2024
9. Dankert-Roelse J E, *et al.* Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands, Journal of Cystic Fibrosis 18 (2019) 54–63.
10. Dijk, F.N., et al., *Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre*. Arch Dis Child, 2011. **96**(12): p. 1118-23.
11. Doull IJ, Ryley HC, Weller P, et al. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. Pediatric pulmonology. 2001;31(5):363-6. Epub 2001/05/08.
12. Farrell PM, Lai HJ, Li Z, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: Enough is enough! The Journal of pediatrics. 2005;147(3 Suppl):S30-6. Epub 2005/10/06.

13. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(9):1100-8. Epub 2003/08/15.
14. Farrell, Philip M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics*, 2017. Volume 181, S4 - S15.e1
15. Kahre T, Teder M, Viikmaa M, et al. Neonatal screening for the cystic fibrosis main mutation delta f508 in Estonia. *J Med Screen*. 1998;5(1):16-9.
16. Kahre T. Cystic fibrosis in Estonia. *Dissertationes biologicae Universitatis Tartuensis*, issn 1024-6479;88. Tartu. Tartu University press; 2004.
17. Mak, D.Y., et al., *The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience*. *J Cyst Fibros*, 2016. **15**(3): p. 302-8.
18. Marcão A, Barreto C, Pereira L, et al. Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies. *Int J Neonatal Screen*. 2018 Jun 29;4(3):22. doi: 10.3390/ijns4030022. PMID: 33072945; PMCID: PMC7548908.
19. Martin, B., et al., *Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening*. *Pediatrics*, 2012. **129**(2): p. e348-55.
20. McKay, K.O., D.L. Waters, and K.J. Gaskin, *The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales*. *J Pediatr*, 2005. **147**(3 Suppl): p. S47-50.
21. Moor R, Julge K, Kivivare M, Puks K, Putnik U, Kahre T, Vasar M. Tsüstiline fibroos – eesti patsientide kliinilised andmed 2011. aastal. *Eesti Arst* 2013; 92(4):186–194. 2013.
22. Munck A, Berger DO, Southern KW, et al. European survey of newborn bloodspot screening for cf: Opportunity to address challenges and improve performance. *J Cyst Fibros*. 2022. Epub 2022/11/14.
23. Nshimyumukiza L, Bois A, Daigneault P, et al. Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: A simulation study. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014;13(3):267-74. Epub 2013/11/19.
24. Olszowiec-Chlebna, M., E. Mospinek, and J. Jerzynska, *Impact of newborn screening for cystic fibrosis on clinical outcomes of pediatric patients: 10 years' experience in Lodz Voivodship*. *Ital J Pediatr*, 2021. **47**(1): p. 87.
25. Sarles, Jacques et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: Comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 13, Issue 4, 384 – 390.
26. Scotet V, L'Hostis C, Ferec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the cftr gene discovery. *Genes (Basel)*. 2020;11(6). Epub 2020/05/30.
27. Sherman, V., et al., *Newborn Screening for Cystic Fibrosis in Russia: A Catalyst for Improved Care*. *Int J Neonatal Screen*, 2020. 6(2): p. 34.
28. Simpson N, Anderson R, Sassi F, et al. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: An analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2005;3:8. Epub 2005/08/11.
29. Sims, E.J., et al., *Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment*. *J Pediatr*, 2005. **147**(3 Suppl): p. S42-6.
30. Sims, E.J., et al., *Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy*. *Pediatrics*, 2007. **119**(1): p. 19-28.
31. Skov, et al. Cystic fibrosis newborn screening in Denmark: Experience from the first 2 years. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55:549–555. DOI: 10.1002/ppul.24564
32. Tluczek A, Becker T, Laxova A, et al. Relationships among health-related quality of life, pulmonary health, and newborn screening for cystic fibrosis. *Chest*. 2011;140(1):170-7. Epub 2010/11/26.

33. van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, et al. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2006;118(3):896-905. Epub 2006/09/05.
34. van der Ploeg CP, van den Akker-van Marle ME, Vernooij-van Langen AM, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015;14(2):194-202. Epub 2014/09/13.
35. Waters, D.L., et al., *Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999. **80**(1): p. F1-7.

Taotluse esitamise kuupäev	29.11.2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	