

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	
1.4 Taotleja e-posti aadress	ain.kaare@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Ain Kaare
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	ain.kaare@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>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kõrgriski neuroblastoomi immuunravi beetadinutuksimabi, isotretinoiini ja interleukiin-2 -ga
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" 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)	

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

- 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.

Taotluse eesmärgiks on uue teenuse lisamine tervishoiuteenuste loetellu, mis võimaldaks kõrgriski neuroblastoomi korral kasutada säilitusravi betadinutuksimabi, isotretinoiini ja intreleukiin-2- ga. Taotletava teenuse eesmärk on siirdamisjärgse retsidiivi tõenäosuse vähendamine ning sellega üldise elulemuse pikendamine.

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.*

1. kõrgriskiga neuroblastoomi raviks 12-kuustel ja vanematel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, ning kes on seejärel saanud müeloablatiivset ravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega

2. taastekkinud või refraktaarne neuroblastoom koos residuaalse haigusega või ilma. Enne taastekkinud neuroblastoomi ravimist peab iga aktiivselt progresseerunud haigus olema stabiliseeritud muude sobivate ravimeetodite abil.

Patsientidel, kellel on anamneesis taastekkinud/refraktaarne haigus, ja patsientidel, kellel esmavaliku raviga ei ole saavutatud täielikku ravivastust, tuleb betadinutuksimabi kombineerida interleukiin-2-ga

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 hulga“

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C47, C49
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Neuroblastoom on kõige sagedasem ekstrakraniaalne soliidtuumor lastel. Tema esinemissagedus on 10,2 esmasjuhtu 1 miljoni alla 15 aastase lapse kohta aastas ning ta moodustab 7% kõikidest vastava vanusegrupi pahaloomulistest kasvajatest. Neuroblastoom on väga heterogeenne haigus, 50% juhtusi on tegemist kõrge riskiga ning kaugelearenenud haigusjuhtudega, mille pikaajaline elulemus on äärmiselt halb, neuroblastoom moodustab 13% kõikidest kasvajaga seotud surmajuhtudest vanuserühmas alla 15 eluaastat.</p> <p>Kaasaegne neuroblastoomi ravi sisaldab endas müeloablatiivset keemiaravi koos autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega ning siirdamisjärgset säilitusravi isotretinoiiniga. Vaatamata sellisele agressiivsele ravile enam kui pooled haigusjuhud retsidiiveeruvad ning patsiendid surevad haiguse progresseerumise tulemusel.</p> <p>Dinutuksimab on disiaalngangliosiid GD2 vastane antikeha, GD2 ekspresseeritakse neuroblastoomi rakkude pinnal, mittekasvajalises koes on GD2 ekspresseeritud neuronites, naha melanotsüütides ja perifeersetes sensoorsetes närvikiududes. GD2 kõrge ekspressioon kasvajakoes ja piiratud ekspressioon normaalses koes teeb temast potentsiaalselt kasutatava sihtmärgi immuunraviks. Dinutuksimabi aktiivsust saab suurendada kasutades teda kombinatsioonis interluekiin-2-ga võimendades sellega antikeha poolt vahendatud tsütotoksilisust.</p> <p>Kõrgrisk on defineeritud kui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MYCN amplifikatsiooniga 2, 3, 4 või 4s staadiumi (INSS (International Neuroblastoma Staging System) järgi) neuroblastoom • MYCN amplifikatsioonita 4 staadiumi neuroblastoom vanuses ≥ 12 elukuud ja patsientidel vanuses 12- 18 elukuud segmentaarsete komosomaalsete alternatsioonide korral 	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus	
<p>4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus</p> <p><i>Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).</i></p>	
<p>Taotluse aluseks on 2010 aastal NEJM publitseeritud III faasi uuringu (ClinicalTrials.gov number NCT00026312) ning EMA Assessment report Dinutuximab beta Apeiron publitseeritud APN311-302 (HR-NBL-1/SIOPEN) (ClinicalTrials.gov number NCT 01704716) tulemustel.</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Kõrgriski neuroblastoom³peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist

Table 1. Characteristics of the 226 Study Patients at Baseline, According to Treatment Group, and Results of Analyses According to Treatment Group and Characteristics.*

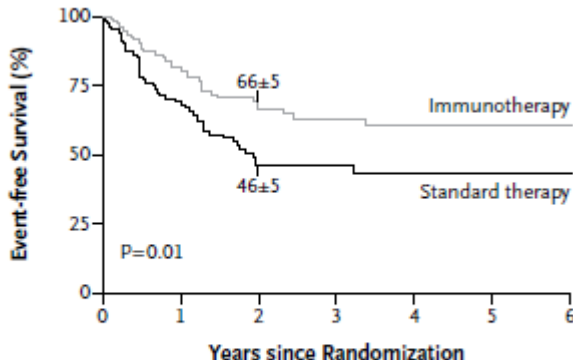
Characteristic	Baseline Comparability			Outcomes		
	Standard Therapy (N=113) no. (%)	Immuno-therapy (N=113) no. (%)	P Value	No. of Patients (N=226) no. (%)	2-Yr Event-free Survival %	P Value
Treatment group						0.01
Immunotherapy				113 (50)	66±5	
Standard therapy				113 (50)	46±5	
Age			1.00			0.34
<18 Mo	4 (4)	4 (4)		8 (4)	73±17	
≥18 Mo	109 (96)	109 (96)		218 (96)	55±4	
INSS stage†			0.93			0.003
2	0	4 (4)		4 (2)	87±7	
3	16 (15)	10 (10)		26 (12)		
4S‡	0	2 (2)		2 (1)		
4	92 (85)	89 (85)		181 (85)	52±4	
Unknown	5	8		13		
Tumor MYCN status			0.42			0.29
Not amplified	51 (53)	52 (59)		103 (56)	63±6	
Amplified	45 (47)	36 (41)		81 (44)	53±6	
Unknown§	17	25		42		
Tumor histologic features			0.94			0.10
Favorable	5 (6)	4 (6)		9 (6)	89±10	
Unfavorable	81 (94)	68 (94)		149 (94)	56±5	
Unknown	27	41		68		
Tumor ploidy			0.33			0.16
Hyperdiploid	48 (51)	49 (58)		97 (54)	62±6	
Diploid	46 (49)	35 (42)		81 (46)	48±6	
Unknown	19	29		48		
Response before ASCT¶			0.96			0.04
Complete response	38 (34)	40 (35)		78 (35)	61±7	
Very good partial response	49 (43)	47 (42)		96 (42)	59±6	
Partial response	26 (23)	26 (23)		52 (23)	45±8	
No. of ASCTs			0.31			0.80
1	102 (90)	107 (95)		209 (92)	57±4	
2	11 (10)	6 (5)		17 (8)	83±11	
No. of purged infusions			0.79			0.34
≥1	29 (33)	28 (31)		57 (32)	65±7	
0	58 (67)	61 (69)		119 (68)	56±5	
Unknown	26	24		50		

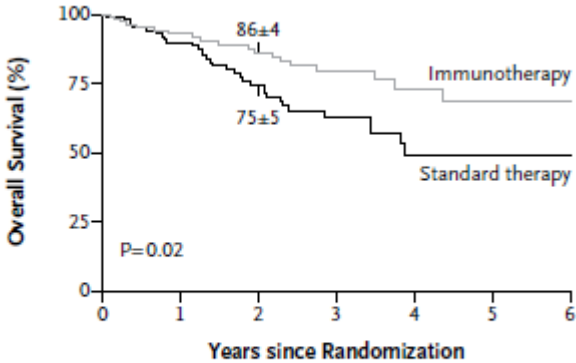
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Immuunravi:
Dinutuksimaab 25 mg/m² päevas iga 4-nädalase tsükli neljal päeval, kokku viis tsükli.
Isotretinoiin 160 mg/m²päevas iga tsükli kahel viimasel nädalal, kokku 6 tsükli.
GM-CSF 250 µg/m² päevas, 14 päeva 1, 3 ja 5 tsükli jooksul
Interleukiin-2, 3 x 10⁶ ühikut/m² päevas neli päeva tsükli esimesel nädalal ja 4,5 x 10⁶ ühikut/m² päevas neli päeva tsükli teisel nädalal 2 ja 4 tsükli jooksul

4.2.3 Uuringus võrdlusena

Standardravi:
Isotretinoiin 160 mg/m²päevas iga 4-nädalase tsükli kahel nädalal, kokku 6

käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	tsükliit.																
4.2.4 Uuringu pikkus	Jälgimisaja mediaan 2,1 aastat																
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Sündmustevaba elulemus																
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Vt p 4.2.1 2 aasta sündmustevaba elulemus 66±5% immuunravi grupis ja 46±5% standardravi grupis</p> <p>A Event-free Survival</p>  <p>No. at Risk</p> <table border="1"> <tr> <td>Immunotherapy</td> <td>113</td> <td>69</td> <td>47</td> <td>29</td> <td>15</td> <td>9</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Standard therapy</td> <td>113</td> <td>59</td> <td>32</td> <td>20</td> <td>10</td> <td>8</td> <td>1</td> </tr> </table>	Immunotherapy	113	69	47	29	15	9	3	Standard therapy	113	59	32	20	10	8	1
Immunotherapy	113	69	47	29	15	9	3										
Standard therapy	113	59	32	20	10	8	1										
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Üldine elulemus</p> <p>Sündmustevaba elulemus mitterandomiseeritult immuunravi saanud patsientidel (biopsial tõestatud residuaalne haigus peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist)</p> <p>Toksilisus</p>																
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Vt p4.2.1 2 aasta üldine elulemus 86±4% immuunravi grupis ja 75±5% standardravi grupis</p>																

	<p>B Overall Survival</p>  <p>No. at Risk</p> <table border="1" data-bbox="486 638 1165 689"> <tr> <td></td> <td>113</td> <td>77</td> <td>59</td> <td>37</td> <td>20</td> <td>10</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Immunotherapy</td> <td>113</td> <td>79</td> <td>51</td> <td>26</td> <td>12</td> <td>9</td> <td>1</td> </tr> </table> <p>2- aasta sündmustevaba elulemus mitterandomiseeritult immuunravi saanud patsientidel 36±10%</p>		113	77	59	37	20	10	3	Immunotherapy	113	79	51	26	12	9	1
	113	77	59	37	20	10	3										
Immunotherapy	113	79	51	26	12	9	1										
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloolestus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>Kõrgriski neuroblastoom³ peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist</p>																

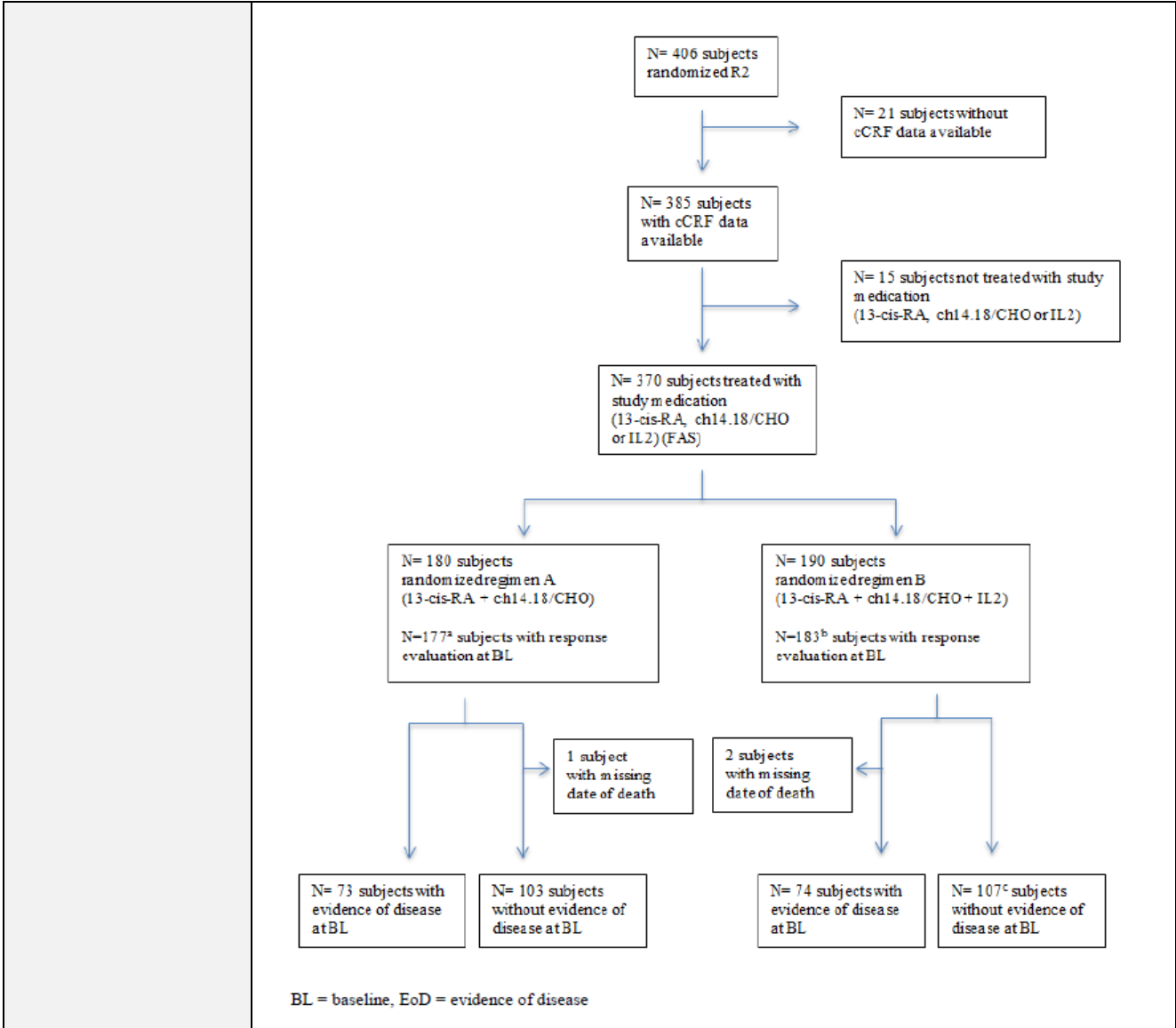


Table 19: Demography and Baseline Characteristics of Patients (FAS)

		ch14.18/CHO + 13-cis-RA (N = 180)	ch14.18/CHO + 13-cis-RA + IL-2 (N = 190)	All (N = 370)
Sex n (%)	Male	116 (64.4)	120 (63.2)	236 (63.8)
	Female	64 (35.6)	70 (36.8)	134 (36.2)
Age [years] at randomization	n	180	189	369
	Mean (SD)	3.55 (2.23)	3.79 (2.97)	3.68 (2.63)
	Median	3.00	3.00	3.00
	Min, Max	0.6, 19.0	0.7, 20.0	0.6, 20.0
Age n (%)	<1 year	5 (2.8)	5 (2.6)	10 (2.7)
	1 to 1.5 years	8 (4.4)	6 (3.2)	14 (3.8)
	>1.5 years to 5 years	123 (68.3)	132 (69.8)	255 (69.1)
	>5 years	44 (24.4)	46 (24.3)	90 (24.4)
	Missing	-	1	1
Weight [kg]	n	179	189	369
	Mean (SD)	15.33 (5.24)	16.18 (7.51)	15.77 (6.51)
	Median	14.00	14.30	14.20
	Min, Max	6.4, 55.5	7.0, 54.4	6.4, 55.5
Height [cm]	n	134	152	286
	Mean (SD)	100.46 (16.03)	102.37 (18.80)	101.47 (17.55)
	Median	100.00	98.00	99.00
	Min, Max	71.0, 179.0	70.0, 172.0	70.0, 179.0
Time from diagnosis to randomization [months]	n	180	190	370
	Mean (SD)	8.36 (1.93)	8.61 (3.23)	8.48 (2.68)
	Median	8.00	8.00	8.00
	Min, Max	6.0, 25.0	6.0, 48.0	6.0, 48.0

13-cis-RA = 13-cis retinoic acid, FAS = full analysis set, IL-2 = aldesleukin, Min = minimum, Max = maximum, N = number of patients, n = number of patients with observations, SD = standard deviation.

Table 20: Tumour Characteristics (FAS)

		Number (%) of Patients		
		ch14.18/CHO + 13-cis-RA (N = 180)	ch14.18/CHO + 13-cis-RA + IL-2 (N = 190)	All (N = 370)
Tumor stage	2 ^a	1 (0.6)	-	1 (0.3)
	3 ^a	16 (8.9)	18 (9.5)	34 (9.2)
	4	159 (88.3)	169 (88.9)	328 (88.6)
	4s ^a	4 (2.2)	3 (1.6)	7 (1.9)
MYCN amplification	yes	69 (41.6)	83 (46.4)	152 (44.1)
	no	87 (52.4)	94 (52.5)	181 (52.5)
	Not available	10 (6.0)	2 (1.1)	12 (3.5)
	Missing	14	11	25

13-cis-RA = 13-cis retinoic acid, FAS = full analysis set, IL-2 = aldesleukin, N = number of patients, ^aMYCN amplified.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Isotretinoiin 160 mg/m²päevas iga tsükliks 14 päeva, kokku 6 tsükliks.
Dinutuksimaab 20 mg/m² päevas iga tsükliks viiel päeval päeval, kokku viis tsükliks.
IL-2 6 milj/ühikut päevas viiel päeval 3, 7, 11, 15 ja 19 ravinädalal, 6 milj/ühikut päevas viiel päeval algusega 2 tundi peale antikeha infusiooni lõppu 4, 8, 12, 16 ja 20 ravinädalal.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse

Isotretinoiin 160 mg/m²päevas iga tsükliks 14 päeva, kokku 6 tsükliks.
Dinutuksimaab 20 mg/m² päevas iga tsükliks viiel päeval päeval, kokku viis tsükliks.

kirjeldus																																																																																																	
4.2.4 Uuringu pikkus																																																																																																	
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	3 aasta sündmustevaba elulemus																																																																																																
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Primary endpoint</u></p> <p>Table 22: 3-Year Event-Free Survival</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">All Patients</th> <th colspan="2">Patients with Evidence of Disease at Baseline</th> <th colspan="2">Patients without Evidence of Disease at Baseline</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>ch14.18/CHO 13-cis-RA</th> <th>ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2</th> <th>ch14.18/CHO 13-cis-RA</th> <th>ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2</th> <th>ch14.18/CHO 13-cis-RA</th> <th>ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS</td> <td>N</td> <td>180¹</td> <td>190²</td> <td>73</td> <td>76²</td> <td>104¹</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>Events</td> <td>n (%)</td> <td>79 (44.1)</td> <td>69 (36.5)</td> <td>36 (49.3)</td> <td>31 (41.3)</td> <td>41 (39.8)</td> <td>36 (33.6)</td> </tr> <tr> <td>Censored</td> <td>n (%)</td> <td>100 (55.9)</td> <td>120 (63.5)</td> <td>37 (50.7)</td> <td>44 (58.7)</td> <td>62 (60.2)</td> <td>71 (66.4)</td> </tr> <tr> <td>EFS</td> <td>KM estimate</td> <td>55.4%</td> <td>61.2%</td> <td>45.9%</td> <td>53.8%</td> <td>61.7%</td> <td>66.2%</td> </tr> <tr> <td>Log-Rank test³</td> <td>p-value⁴</td> <td colspan="2">0.3202</td> <td colspan="2">0.4944</td> <td colspan="2">0.5648</td> </tr> <tr> <td>PPS</td> <td>N</td> <td>167¹</td> <td>172²</td> <td>68</td> <td>71²</td> <td>99¹</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>Events</td> <td>n (%)</td> <td>71 (42.8)</td> <td>63 (36.8)</td> <td>32 (47.1)</td> <td>29 (41.4)</td> <td>39 (39.8)</td> <td>34 (33.7)</td> </tr> <tr> <td>Censored</td> <td>n (%)</td> <td>95 (57.2)</td> <td>108 (63.2)</td> <td>36 (52.9)</td> <td>41 (58.6)</td> <td>59 (60.2)</td> <td>67 (66.3)</td> </tr> <tr> <td>EFS</td> <td>KM estimate</td> <td>56.5%</td> <td>60.6%</td> <td>48.3%</td> <td>53.2%</td> <td>62.1%</td> <td>66.0%</td> </tr> <tr> <td>Log-Rank test³</td> <td>p-value⁴</td> <td colspan="2">0.5005</td> <td colspan="2">0.6957</td> <td colspan="2">0.5831</td> </tr> </tbody> </table> <p>13-cis-RA = 13-cis retinoic acid, EFS = event-free survival, FAS = full analysis set, IL-2 = aldesleukin, KM = Kaplan-Meier, N = number of patients, n = number of patients with observations, PPS = per-protocol set.</p> <p>¹ 1 patient [redacted] with missing date of death and without progression was excluded from the analysis.</p> <p>² 1 patient [redacted] with missing date of death and without progression was excluded from the analysis.</p> <p>³ Adjusted for previous treatment (busulfan and melphalan, carboplatin, etoposide and melphalan).</p> <p>⁴ Note that the p-value refers to the overall EFS analysis and not only to the 3-year analysis.</p>			All Patients		Patients with Evidence of Disease at Baseline		Patients without Evidence of Disease at Baseline				ch14.18/CHO 13-cis-RA	ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2	ch14.18/CHO 13-cis-RA	ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2	ch14.18/CHO 13-cis-RA	ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2	FAS	N	180 ¹	190 ²	73	76 ²	104 ¹	107	Events	n (%)	79 (44.1)	69 (36.5)	36 (49.3)	31 (41.3)	41 (39.8)	36 (33.6)	Censored	n (%)	100 (55.9)	120 (63.5)	37 (50.7)	44 (58.7)	62 (60.2)	71 (66.4)	EFS	KM estimate	55.4%	61.2%	45.9%	53.8%	61.7%	66.2%	Log-Rank test ³	p-value ⁴	0.3202		0.4944		0.5648		PPS	N	167 ¹	172 ²	68	71 ²	99 ¹	101	Events	n (%)	71 (42.8)	63 (36.8)	32 (47.1)	29 (41.4)	39 (39.8)	34 (33.7)	Censored	n (%)	95 (57.2)	108 (63.2)	36 (52.9)	41 (58.6)	59 (60.2)	67 (66.3)	EFS	KM estimate	56.5%	60.6%	48.3%	53.2%	62.1%	66.0%	Log-Rank test ³	p-value ⁴	0.5005		0.6957		0.5831	
		All Patients		Patients with Evidence of Disease at Baseline		Patients without Evidence of Disease at Baseline																																																																																											
		ch14.18/CHO 13-cis-RA	ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2	ch14.18/CHO 13-cis-RA	ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2	ch14.18/CHO 13-cis-RA	ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2																																																																																										
FAS	N	180 ¹	190 ²	73	76 ²	104 ¹	107																																																																																										
Events	n (%)	79 (44.1)	69 (36.5)	36 (49.3)	31 (41.3)	41 (39.8)	36 (33.6)																																																																																										
Censored	n (%)	100 (55.9)	120 (63.5)	37 (50.7)	44 (58.7)	62 (60.2)	71 (66.4)																																																																																										
EFS	KM estimate	55.4%	61.2%	45.9%	53.8%	61.7%	66.2%																																																																																										
Log-Rank test ³	p-value ⁴	0.3202		0.4944		0.5648																																																																																											
PPS	N	167 ¹	172 ²	68	71 ²	99 ¹	101																																																																																										
Events	n (%)	71 (42.8)	63 (36.8)	32 (47.1)	29 (41.4)	39 (39.8)	34 (33.7)																																																																																										
Censored	n (%)	95 (57.2)	108 (63.2)	36 (52.9)	41 (58.6)	59 (60.2)	67 (66.3)																																																																																										
EFS	KM estimate	56.5%	60.6%	48.3%	53.2%	62.1%	66.0%																																																																																										
Log-Rank test ³	p-value ⁴	0.5005		0.6957		0.5831																																																																																											
4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati	<ul style="list-style-type: none"> • üldine elulemus • kumulatiivne retsidi veerumise/progresseerumise hulk • kumulatiivne surmade hulk • üldine ravivastus 																																																																																																
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused																																																																																																	

		Table 24: Overall Survival					
		All Patients		Patients with Evidence of Disease at Baseline		Patients without Evidence of Disease at Baseline	
		ch14.18/CHO 13-cis-RA	ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2	ch14.18/CHO 13-cis-RA	ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2	ch14.18/CHO 13-cis-RA	ch14.18/CHO 13-cis-RA + IL-2
FAS	N	180 ¹	190 ²	73	76 ²	104 ¹	104 ¹
Events	n (%)	60 (33.5)	56 (29.8)	29 (39.7)	26 (35.1)	30 (29.1)	29 (27.8)
Censored	n (%)	119 (66.5)	132 (70.2)	44 (60.3)	48 (64.9)	73 (70.9)	78 (74.2)
OS	1 yr KM estimate	86.3%	87.9%	82.9%	86.0%	89.2%	88.5%
	2 yr KM estimate	76.0%	75.4%	73.1%	71.2%	78.2%	77.5%
	3 yr KM estimate	64.1%	69.1%	54.2%	63.3%	71.0%	72.5%
Log-Rank test ³	p-value	0.6114		0.5710		0.9571	
PPS	N	167 ¹	172 ²	68	71 ²	99 ¹	104 ¹
Events	n (%)	56 (33.7)	51 (30.0)	26 (38.2)	24 (34.8)	30 (30.6)	27 (26.0)
Censored	n (%)	110 (66.3)	119 (70.0)	42 (61.8)	45 (65.2)	68 (69.4)	74 (71.0)
OS	1 yr KM estimate	87.1%	87.8%	84.7%	86.5%	88.7%	88.5%
	2 yr KM estimate	76.8%	74.5%	76.1%	70.3%	77.2%	77.5%
	3 yr KM estimate	64.3%	68.2%	56.4%	61.8%	69.7%	72.5%
Log-Rank test ³	p-value	0.7556		0.8095		0.8187	

13-cis-RA = 13-cis retinoic acid, FAS = full analysis set, IL-2 = aldesleukin, KM = Kaplan-Meier, N = number of patients, n = number of patients with observations, OS = overall survival, PPS = per-protocol set, yr = year.

¹ 1 patient [redacted] with missing date of death were excluded from the analysis

² 2 patient [redacted] and [redacted] with missing date of death were excluded from the analysis.

³ Adjusted for previous treatment (busulfan and melphalan, carboplatin, etoposide and melphalan).

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/ esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	

Table 2. Toxic Effects of Grade 3 or 4, According to Treatment Group.*		
Toxic Effect	Immunotherapy (N=137)	Standard Therapy (N=108)
	<i>number of patients (percent)</i>	
Neuropathic pain	71 (52)	6 (6)
Hypotension	24 (18)	0
Hypoxia	18 (13)	2 (2)
Fever without neutropenia	53 (39)	6 (6)
Acute capillary leak syndrome	31 (23)	0
Hypersensitivity reaction	34 (25)	1 (1)
Urticaria	18 (13)	0
Infection (any)	54 (39)	24 (22)
Infection, catheter related	18 (13)	7 (7)
Nausea	4 (3)	1 (1)
Vomiting	8 (6)	3 (3)
Diarrhea	18 (13)	1 (1)
Hyponatremia	31 (23)	4 (4)
Hypokalemia	48 (35)	2 (2)
Abnormal ALT†	31 (23)	3 (3)
Abnormal AST†	14 (10)	0
Hypercalcemia	7 (5)	6 (6)
Serum sickness	1 (1)	0
Ocular symptoms	0	1 (1)
Seizure	1 (1)	1 (1)
CNS cortical symptom‡	5 (4)	0
None	8 (6)	40 (37)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	
Rasked kõrvaltoimed	
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: Perifeersete 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>	
Ravi alguses tekib tavaliselt neuropaatiline valu, mistõttu on enne iga beetadinutuksimabi infusiooni vajalik kasutada premedikatsiooni analgeetikumidega, sealhulgas intravenoossete opioididega. Valu raviks on soovitatav kasutada kolmikrivi mitteopioidsete analgeetikumide, gabapentiini ja opioididega. Ravimate individuaalsed annused võivad väga suures ulatuses varieeruda.	

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.

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. soodusravimid	isotretinoiin	Antud näidustusel müügiluba puudub, 50% soodustus
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>	
1. Taotletav teenus ei kajastu veel üheski taotlejale kättesaadavas ravijuhises			
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.

Taotletav teenus aitab vältida autoloogse siirdamise järgselt tekkivaid retsidiive parandades sellega oluliselt kõrgriski nuroblastoomi diagnoosiga patsientide elulemust.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

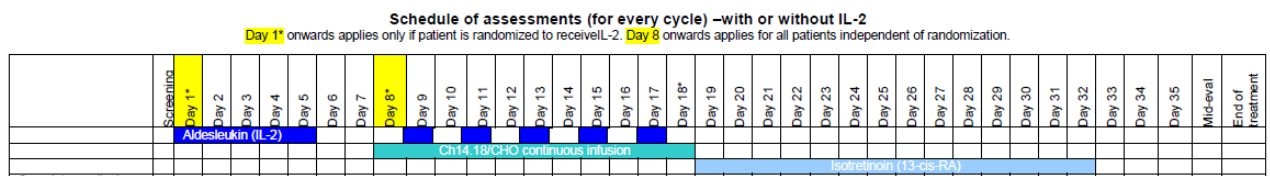
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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. Ravimateenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Ravi dinutuksimabiga koosneb viiest järjestikusest ravikuurist, millest iga pikkuseks on 35 päeva. Individuaalne annus määratakse kehapindala alusel ja selleks on kokku 100 mg/m² ühe ravikuuri kohta.

Dinutuksimabi manustatakse püsiinfusioonina igas ravikuuris kümne päeva vältel (kokku 240 tundi) ööpäevases annuses 10 mg/m²

Kui dinutuksimabi kombineeritakse IL-2-ga, siis tuleb seda manustada nahaaluse süstena 6×10^6 RÜ/m² ööpäevas kahel viiest järjestikusest päevast koosneval perioodil, mis teeb koguannuseks 60×10^6 RÜ/m² ravikuuri kohta. Esimest viiepäevast ravikuuri tuleb alustada 7 päeva enne beetadinutuksimabi esimest infusiooni ja teist viiepäevast ravikuuri tuleb alustada samal ajal koos beetadinutuksimabi infusiooniga (ravikuuri 9, 11, 13, 15 ja 17 päeval).



7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Piirkondlik haigla: Tartu Ülikooli Kliinikum, Tallinna Lastehaigla

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

Statsionaarselt

7.3 Raviarve eriala

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

Hematoloogia/onkoloogia

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Ei ole asjakohane

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud

intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Tervishoiuteenuse osutajatel on olemas valmisolek taotletava teenuse kasutamiseks

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2018
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	2
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Tallinna Lastehaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ravi ei ole finantseeritud Eesti Haigekassa vahenditest
8.6 Ravi tulemused Eestis	Mõlemad patsiendid on haigusvabad

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	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	1	5	5
2. aasta	1	5	5
3. aasta	1	5	5
4. aasta	1	5	5
9.3 Prognoosi aluse selgitus	Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.		

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
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Hemotoloogia	Teenuse jaotumine raviasutuste vahel patsientide väikse arvu tõttu ei ole prognoositav
Tallinna Lastehaigla	Hematoloogia/onkoloogia	Teenuse jaotumine raviasutuste vahel patsientide väikse arvu tõttu ei ole prognoositav

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
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 ütegi olemasolevat tervishoiuteenust, ei osaliselt ega täielikult
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?	Taotletava teenuse puhul on tegemist uute ravijuhtudega
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</i>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin aratoodavad.

<p>teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</p> <p>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	<p>Tegemist on lapspatsientidega, kes ei ole veel töövõimelisse ikka jõudnud.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>N/A</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Isotretinoiin- ROACCUTANE 10MG PEHMEKAPSEL 10MG N30- piirhind 23.19

ROACCUTANE 20MG PEHMEKAPSEL 20MG N30- piirhind 46.38

Dinutuksimaab- 20 mg *

IL-2- interleukiin-2 hind ei ole taotlejale teada, kuna ravim ei oma Euroopas müügiluba

11.2. Tervishoiuökonoamilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi

<i>majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i>		
Taotlejal ei ole limiteeritud ajaressursi tõttu õnnestunud kontakteeruda ravimi müügiloa hoidjaga, mistõttu ei ole taotlejal esitada farmakoökonomilist analüüsi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määra (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Taotlejal ei õnnestunud leida ühtegi rahvusvahelist kulutõhususe hinnangut		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud		

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		Puudub

⁸ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	
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	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
<p>1. kõrgriskiga neuroblastoomi raviks 12-kuustel ja vanematel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, ning kes on seejärel saanud müeloablatiivset ravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega</p> <p>2. taastekinud või refraktaarne neuroblastoom koos residuaalse haigusega või ilma. Enne taastekinud neuroblastoomi ravimist peab iga aktiivselt progresseerunud haigus olema stabiliseeritud muude sobivate ravimeetodite abil.</p> <p>Patsientidel, kellel on anamneesis taastekinud/refraktaarne haigus, ja patsientidel, kellel esmavaliku raviga ei ole saavutatud täielikku ravivastust, tuleb betadinutuksimabi kombineerida interleukiin-2-ga</p>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberikandjal koopiad.

1. Alice L. Yu et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma NEJM 363;14 September 30, 2010
2. Assessment report Dinutuximab beta Apeiron European Medicines Agency, 2017
3. John M Maris et al. Neuroblastoma. Lancet 2007; 369: 2106–20

Taotluse esitamise kuupäev	29.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ain Kaare, <i>allkirjastatud digitaalselt</i>

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)".