

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 Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	53319562
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	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika letermoviriga
2.3. Taotluse eesmärk	
<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) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ²	

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

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

- 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

Taotluse eesmärgiks on uue ravimiteenuse lisamine loetellu, mille kasutuseks on tsütomegaloviirus (CMV) infektsiooni profülaktika CMV positiivsetel retsipientidel allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt.

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.

Tsütomegaloviirus infektsiooni profülaktika letermoviriga CMV positiivsetel retsipientidel allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Tsütomegaloviirus infektsioon (CMV vireemia) ja tsütomegaloviirus haigus on olulised allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgsed komplikatsioonid. CMV infektsiooni diagnoosimismeetodite paranemine (PCR põhine viiruskoopiate arvu mõõtmine) ja ennetava ravi rakendamine on vähendanud CMV haiguse teket.

Mitmed uuringud on näidanud, et retsipientide CMV seropositiivsus on seotud siirdamisjärgse üldise elulemuse vähenemisega.

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

CMV infektsiooni profülaktika ravimitega (valgantsikloviir, gantsikloviir), mis on tänasel päeval sellel näidustusel kasutatavad, vähendavad CMV infektsiooni ja -haiguse teket, kuid mõju mõõdetavatele kliinilistele tulemitele (üldine elulemus) on vähene. Peale selle on praegu kasutatavad CMV vastased ravimid nagu (val)gantsikloviir, foskarnet ja cidofovir seotud kliiniliselt oluliste kõrvaltoimetega (netropeenia, trombotsütopeenia, neerufunktsiooni langus, elektrolüütide tasakaaluhäired), mistõttu neid ravimeid enamasti enam profülaktikaks ei kasutata.

CMV siirdamisjärgsed reaktiivtsioonil (PCR-l viiruskoopiate arvu tõus) kasutatakse ennetavat ravi (val)gantsikloviiriga. Paraku on (val)gantsikloviiri kasutamine seotud oluliste kõrvaltoimetega, millest olulisemaks vereloome tüvirakkude siirdamise kontekstis on vereloome supressioon ja kliiniliselt olulise neutropeenia ja trombotsütopeenia teke.

Eestis allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise korral CMV infektsiooni profülaktikat ei kasutata, CMV positiivseid retsipiente ja neid CMV negatiivseid retsipiente, kellele siiratud rakud pärinevad CMV positiivselt doonorilt jälgitakse CMV viiruskoopiate hulga suhtes ning CMV reaktiivtsiooni korral kasutatakse ennetavat ravi valgantsikloviiri, gantsikloviiri või foskarnetiga. Paraku on kõikidel nimetatud ravimitel väga olulised kõrvaltoimed, mis raskendavad nende kasutamist. Valgantsikloviiri ja gantsikloviiri olulistemaks kõrvaltoimeteks on müelosupressioon, mis viib erinevate tsütopeenaite- leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia- tekkeni niigi juba immuunsupresseeritud patsiendil. Leuko- ja neutropeenia suurendavad oluliselt erinevate infektsioonide tekkeriski. Foskarneti kliiniliselt olulistemaks kõrvaltoimeteks on neerufunktsiooni langus ning elektrolüütide tasakaaluhäired. Nimetatud kõrvaltoimed teevad nii (val)gantsikloviiri kui foskarneti kasutamise siirdamisjärgses perioodil äärmiselt komplitseerituks ning nende kasutamine võib viia patsiendi elule ohtlike komplikatsioonide tekkeni.

Letermovir on unikaalse toimemehhanismiga antiviraalne ravim inhibeerides viiruse ensüümi terminaasi. CMV paljunemiseks on vajalik selle geneetilise materjali (DNA) kopeerimine ja valgulistesse ümbristesse pakkimine, et tekiks rohkem seejärel teisi rakke nakatavaid viiruseid. Terminaas osaleb DNA pakkimisel viiruse valgulisse ümbrisse. Ensüümi blokeerides ennetab ravim viiruse õiget teket, et tsütomegaloviirus ei suudaks paljuneda ja teisi rakke nakatada.

Letermoviril puuduvad vereloome tüvirakkude siirdamise kontekstis olulised kõrvaltoimed, mistõttu CMV infektsiooni profülaktika letermoviriga võimaldab vähendada ennetavat ravi (val)gantsikloviiri ja/või foskarnetiga.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Käesolevas taotluses refereeritakse antud näidustuse registratsiooni aluseks oleva uuringu (registreerimisnumber ClinicalTrials.gov NCT02137772) publikatsioone^{1,2}

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

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.

570 CMV seropositiivset allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise retsipienti randomiseeriti suhtes 2:1 uuringuravimi ja platseeborühma.

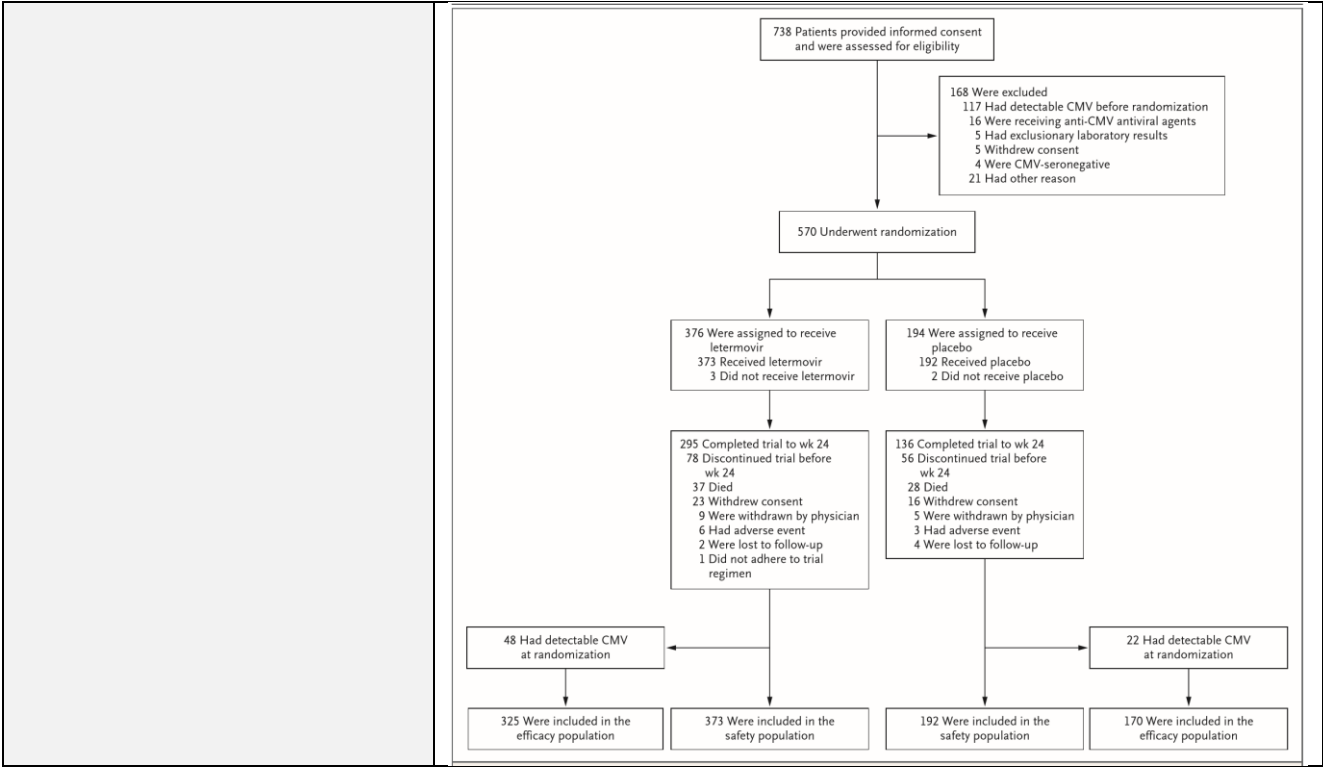


Table 1. Characteristics at Baseline of All the Patients Who Underwent Randomization and Received the Trial Regimen (Safety Population).*		
Characteristic	Letermovir Group (N=373)	Placebo Group (N=192)
Age — yr		
Median	53	54
Range	18–75	19–78
Male sex — no. (%)	211 (56.6)	116 (60.4)
Race — no. (%) [†]		
White	301 (80.7)	162 (84.4)
Asian	40 (10.7)	18 (9.4)
Other	32 (8.6)	12 (6.2)
CMV-seropositive donor — no. (%)	230 (61.7)	114 (59.4)
Primary reason for hematopoietic-cell transplantation — no. (%)		
Acute myeloid leukemia	142 (38.1)	72 (37.5)
Myelodysplastic syndrome	63 (16.9)	22 (11.5)
Non-Hodgkin's lymphoma	47 (12.6)	28 (14.6)
Acute lymphocytic leukemia	35 (9.4)	17 (8.9)
Other disease	86 (23.1)	53 (27.6)
HLA matching and donor type — no. (%)		
Matched unrelated	138 (37.0)	78 (40.6)
Matched related	121 (32.4)	63 (32.8)
Mismatched related	63 (16.9)	24 (12.5)
Mismatched unrelated	51 (13.7)	27 (14.1)
Haploidentical related donor — no. (%)	60 (16.1)	21 (10.9)
Stern-cell source — no. (%)		
Peripheral blood	279 (74.8)	134 (69.8)
Bone marrow	82 (22.0)	47 (24.5)
Cord blood	12 (3.2)	11 (5.7)
Myeloablative conditioning regimen — no. (%)	186 (49.9)	97 (50.5)
Antithymocyte globulin use — no. (%)	140 (37.5)	58 (30.2)
Alemtuzumab use — no. (%)	12 (3.2)	11 (5.7)
Ex vivo T-cell depletion — no. (%) [‡]	9 (2.4)	5 (2.6)
Immunosuppressant use — no. (%)		
Cyclosporine	193 (51.7)	100 (52.1)
Tacrolimus	160 (42.9)	79 (41.1)
Mycophenolate [§]	120 (32.2)	51 (26.6)
Sirolimus or everolimus	30 (8.0)	20 (10.4)
Acute GVHD of grade ≥ 2 at randomization — no. (%)	2 (0.5)	1 (0.5)
Risk of CMV disease — no. (%) [¶]		
High risk	121 (32.4)	54 (28.1)
Low risk	252 (67.6)	138 (71.9)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	480 mg (240 mg kui immuunsupressiooniks kasutati tsüklosporiini) letermoviri päevas 14 nädala jooksul peale siirdamist
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo
4.2.4 Uuringu pikkus	48 nädalat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<ul style="list-style-type: none"> Kliiniliselt olulise CMV infektsiooni (defineeritud kui CMV haiguse teke ja CMV vireemia teke, mille tõttu alustati ennetavat ravi. Patsiendid, kes katkestasid uuringu enne 24 nädalast uuringuperioodi lõppu ja patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti samuti nende hulka, kellel tuvastati uuringu esmase tulemusnäitaja sündmus) teke 24

nädala jooksul peale siirdamist¹

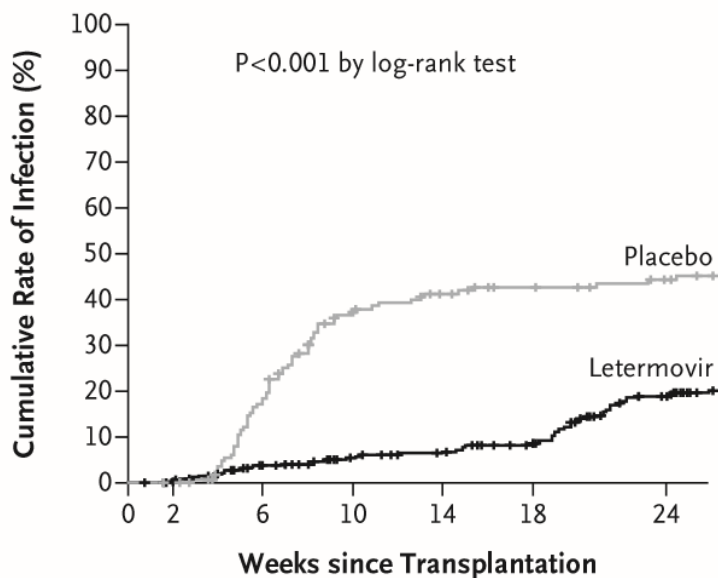
- Surevus mistahes põhjusel 48 nädala jooksul peale siirdamist²

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Table 2. Efficacy End Points (Primary Efficacy Population).*

End Point	Letermovir Group (N = 325)	Placebo Group (N = 170)	Difference (95% CI) percentage points	P Value
	number of patients (percent)			
Primary end point at wk 24 after transplantation	122 (37.5)	103 (60.6)	-23.5 (-32.5 to -14.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	57 (17.5)	71 (41.8)		
Initiation of preemptive therapy	52 (16.0)	68 (40.0)		
CMV disease [†]	5 (1.5)	3 (1.8)		
Discontinued trial before wk 24	56 (17.2)	27 (15.9)		
Owing to adverse event	6 (1.8)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	28 (8.6)	12 (7.1)		
Owing to other reason [‡]	22 (6.8)	14 (8.2)		
Missing outcome in wk 24 visit window	9 (2.8)	5 (2.9)		
Key secondary end point at wk 14 after transplantation	62 (19.1)	85 (50.0)	-31.3 (-39.9 to -22.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	25 (7.7) [§]	67 (39.4)		
Initiation of preemptive therapy	24 (7.4)	65 (38.2)		
CMV disease [†]	1 (0.3)	2 (1.2)		
Discontinued trial before wk 14	33 (10.2)	16 (9.4)		
Owing to adverse event	5 (1.5)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	14 (4.3)	6 (3.5)		
Owing to other reason [‡]	14 (4.3)	9 (5.3)		
Missing outcome in wk 14 visit window	4 (1.2)	2 (1.2)		

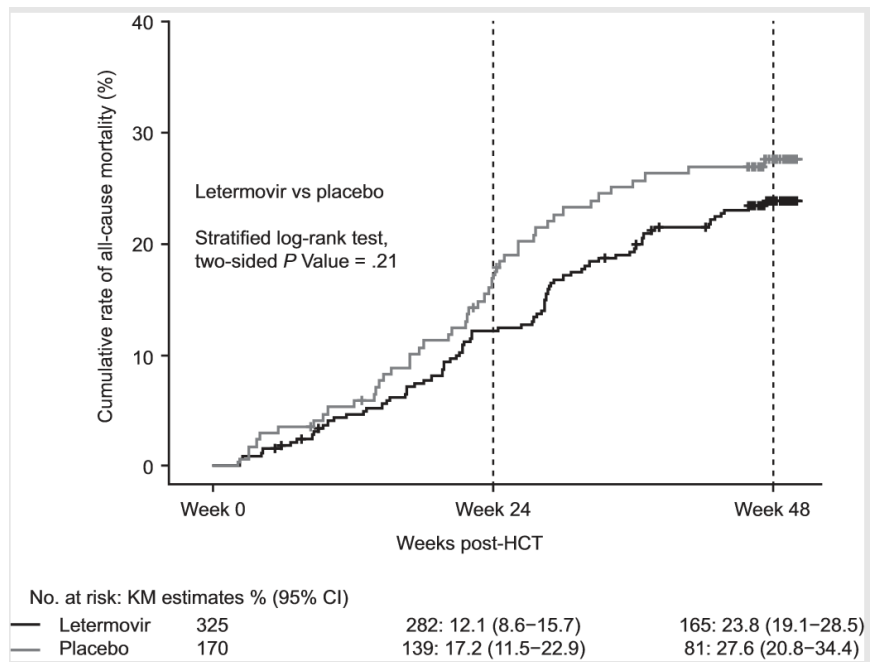
A Clinically Significant CMV Infection



No. at Risk

Placebo	170	169	135	96	85	77	70
Letermovir	325	320	299	279	270	254	212

Esmase tulemusnäitajana defineeritud sündmus tekkis 24 nädala jooksul peale siirdamist 37,5% letermoviri ja 60,6% platseeborühma patsientidest. Kliiniliselt oluline CMV infektsioon tekkis 16,0% letermoviri ja 40,0% platseeborühma patsientidest. Ennetavat ravi kasutati 17,5% letermoviri ja 41,8% platseeborühma patsientidest.

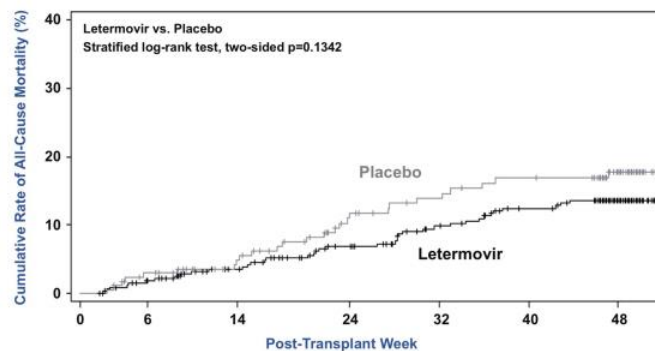


Ükskõik millisel põhjusel surevus 24 nädalaks oli letermoviri rühmas 10,2% ja 15,9% plateebo rühmas.

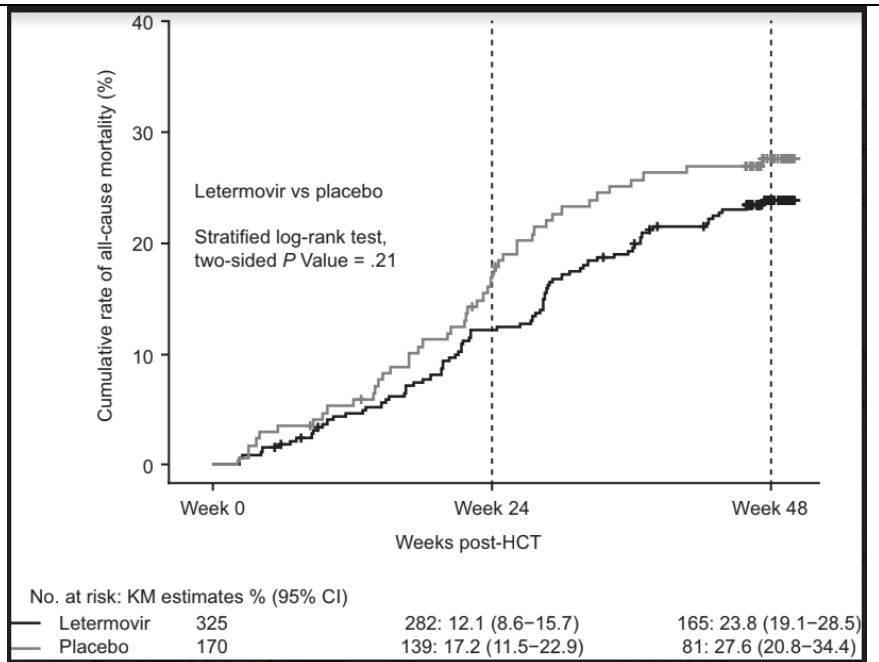
Ükskõik millisel põhjusel surevus 48 nädalaks oli letermoviri rühmas 20,9% ja 25,5% plateebo rühmas ning see peegeldub ka retsidiivist mittetuleneva surevuses, mis on letermoviri rühmas väiksem kui plateebo rühmas.

Non-Relapse Mortality through Week 48

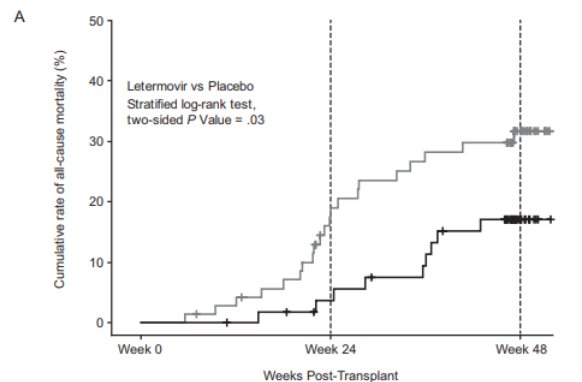
Primary Efficacy Population



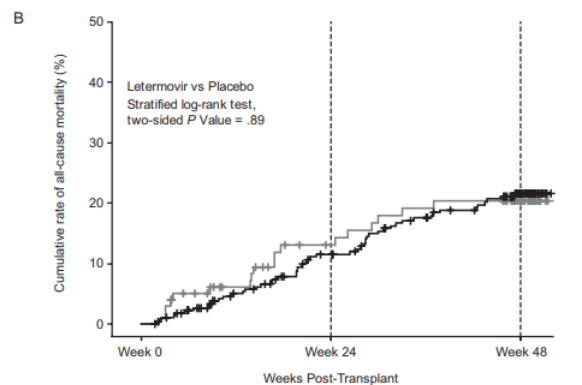
Letermovir	325	311	290	262	242	226	138	Subjects at risk
Placebo	170	161	147	125	117	112	71	



Kaplan- Meyeri surevuskõver näitas, et mistahes põhjusel surevus 24 nädala jooksul oli letemoviri rühmas väiksem kui platseebo rühmas (12,1% versus 17,2%).



No. at risk: KM estimates % (95% CI)			
— Letemovir	57	51: 3.7 (0.0–8.7)	23: 17.2 (6.9–27.4)
— Placebo	71	54: 19.1 (9.7–28.4)	25: 31.8 (20.4–43.1)



No. at risk: KM estimates % (95% CI)			
— Letemovir	268	211: 11.6 (7.6–15.6)	115: 21.7 (16.5–27.0)
— Placebo	99	71: 13.1 (6.1–20.0)	46: 20.4 (11.9–28.9)

Figure 1. All-cause mortality through week 48 post-HCT in participants with (A) and without (B) CS-CMV through week 24 post-HCT. Abbreviations: CI, confidence interval; CS-CMV, clinically significant cytomegalovirus infection; HCT, hematopoietic stem-cell transplantation; KM, Kaplan-Meier.

Table 3. All-cause Mortality Through Week 48 Post-hematopoietic Cell Transplant Among Patients Who Developed Clinically Significant Cytomegalovirus Infection (Full Analysis Set)

	Letermovir (n = 325)			Placebo (n = 170)		
	n/N (%)	HR* (95% CI)	P Value	n/N (%)	HR* (95% CI)	P Value
CS-CMV ^a (time dependent)	9/57 (15.8)	1.15 (0.56–2.37)	.71	22/71 (31.0)	2.34 (1.17–4.67)	.02
No CS-CMV ^a (time dependent)	52/268 (19.4)	---		18/99 (18.2)	---	

Graft-versus-host disease and baseline risk of CMV reactivation were not adjusted for in the model due to multicollinearity (both variables were highly correlated with CS-CMV). CS-CMV is treated as a time-dependent variable in the model because the time of onset of CS-CMV varies for each subject. Death includes all-cause mortality through week 48 post-HCT. Clinically significant CMV infection is defined through week 24 post-HCT. Denominator in the first row only includes subjects with clinically significant CMV infection and does not include subjects who discontinued early and had missing data. Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

Abbreviations: CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; CS-CMV, clinically significant cytomegalovirus infection; HCT, hematopoietic cell transplantation; HR, hazard ratio. *HR is adjusted for baseline age.

Mistahes põhjusel surevus oli platseebo rühmas vaatamata rakendatud ennetavale ravile suurem nendel patsientidel, kellel tekkis kliiniliselt oluline CMV infektsioon kui nendel, kellel seda ei tekkinud (31,9% versus 18,2%). Letermoviri rühmas aga oli surevus rühmade vahel sarnane (15,8% versus 19,4%).

Need tulemused sobivad kokku ka sellega, mida on näha Kaplan-Meyer diagrammil.

Surevuse vähenemine letermoviri kasutamisel on otseselt seotud CMV replikatsiooni pärssimisega, mistahes tasemel CMV vireemia on seotud suurema siirdamisjärgse surevusega.

Kliiniliselt olulise CMV infektsiooniga oli surevus letermoviri rühmas 15,8% ja 31% platseebo rühmas. Letermoviri rühmas tekkis kliiniliselt oluline CMV infektsioon esimese 14 nädala jooksul 43,9% patsientidest, platseebo rühmas aga 94%. 56,1% letermoviri rühma patsientidest tekkis kliiniliselt oluline CMV infektsioon 14- 24 nädala vahel. Kuna immuunsuse taastumine siirdamisjärgselt ajas paraneb, on kliiniliselt oluline CMV reaktivatsiooni edasilükkamine, sest selline edasilükkamine annab taastunud immuunsüsteemile võimaluse CMV infektsioonist tulenevate tagajärgede moduleerimiseks ning vähendab sellega CMV reaktivatsioonist tulenevat surevust.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

- Kliiniliselt olulise CMV infektsiooni teke 14 nädala jooksul peale siirdamist

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Esmase tulemusnäitajana defineeritud sündmus tekkis 14 nädala jooksul peale siirdamist 19,1% letermoviri ja 50,0% platseeborühma patsientidest. Kliiniliselt oluline CMV infektsioon tekkis 7,7% letermoviri ja 39,4% platseeborühma patsientidest. Ennetavat ravi kasutati 7,4% letermoviri ja 38,2% platseeborühma patsientidest.

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus																																																																																																
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus																																																																																															
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Table 3. Adverse Events (Safety Population).*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Event</th> <th>Letemovir Group (N=373)</th> <th>Placebo Group (N=192)</th> <th>Difference (95% CI)</th> <th>P Value</th> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2"><i>number of patients with event (percent)</i></td> <td><i>percentage points</i></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>365 (97.9)</td> <td>192 (100)</td> <td>-2.1 (-4.2 to -0.2)</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>GVHD</td> <td>146 (39.1)</td> <td>74 (38.5)</td> <td>0.6 (-8.0 to 8.9)</td> <td>0.96</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>97 (26.0)</td> <td>47 (24.5)</td> <td>1.5 (-6.3 to 8.8)</td> <td>0.77</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>99 (26.5)</td> <td>45 (23.4)</td> <td>3.1 (-4.6 to 10.3)</td> <td>0.49</td> </tr> <tr> <td>Fever</td> <td>77 (20.6)</td> <td>43 (22.4)</td> <td>-1.8 (-9.2 to 5.2)</td> <td>0.70</td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>76 (20.4)</td> <td>41 (21.4)</td> <td>-1.0 (-8.4 to 5.9)</td> <td>0.87</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>69 (18.5)</td> <td>26 (13.5)</td> <td>5.0 (-1.7 to 11.0)</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td>Cough</td> <td>53 (14.2)</td> <td>20 (10.4)</td> <td>3.8 (-2.2 to 9.2)</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Peripheral edema</td> <td>54 (14.5)</td> <td>18 (9.4)</td> <td>5.1 (-0.8 to 10.4)</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>50 (13.4)</td> <td>21 (10.9)</td> <td>2.5 (-3.6 to 7.8)</td> <td>0.49</td> </tr> <tr> <td>Mucosal inflammation</td> <td>46 (12.3)</td> <td>24 (12.5)</td> <td>-0.2 (-6.4 to 5.3)</td> <td>0.99</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>52 (13.9)</td> <td>18 (9.4)</td> <td>4.6 (-1.3 to 9.8)</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>44 (11.8)</td> <td>18 (9.4)</td> <td>2.4 (-3.3 to 7.5)</td> <td>0.47</td> </tr> <tr> <td>Acute kidney injury</td> <td>36 (9.7)</td> <td>25 (13.0)</td> <td>-3.4 (-9.5 to 1.9)</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>38 (10.2)</td> <td>22 (11.5)</td> <td>-1.3 (-7.2 to 3.9)</td> <td>0.74</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>31 (8.3)</td> <td>21 (10.9)</td> <td>-2.6 (-8.4 to 2.3)</td> <td>0.38</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>27 (7.2)</td> <td>20 (10.4)</td> <td>-3.2 (-8.8 to 1.5)</td> <td>0.26</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Shown here are adverse events of any severity that were reported in at least 10% of the patients through week 16 after transplantation. Differences were based on the method of Miettinen and Nurminen.²⁷ P values were calculated by a two-sided Fisher's exact test.</p>	Event	Letemovir Group (N=373)	Placebo Group (N=192)	Difference (95% CI)	P Value		<i>number of patients with event (percent)</i>		<i>percentage points</i>		Any adverse event	365 (97.9)	192 (100)	-2.1 (-4.2 to -0.2)	0.07	GVHD	146 (39.1)	74 (38.5)	0.6 (-8.0 to 8.9)	0.96	Diarrhea	97 (26.0)	47 (24.5)	1.5 (-6.3 to 8.8)	0.77	Nausea	99 (26.5)	45 (23.4)	3.1 (-4.6 to 10.3)	0.49	Fever	77 (20.6)	43 (22.4)	-1.8 (-9.2 to 5.2)	0.70	Rash	76 (20.4)	41 (21.4)	-1.0 (-8.4 to 5.9)	0.87	Vomiting	69 (18.5)	26 (13.5)	5.0 (-1.7 to 11.0)	0.17	Cough	53 (14.2)	20 (10.4)	3.8 (-2.2 to 9.2)	0.25	Peripheral edema	54 (14.5)	18 (9.4)	5.1 (-0.8 to 10.4)	0.11	Fatigue	50 (13.4)	21 (10.9)	2.5 (-3.6 to 7.8)	0.49	Mucosal inflammation	46 (12.3)	24 (12.5)	-0.2 (-6.4 to 5.3)	0.99	Headache	52 (13.9)	18 (9.4)	4.6 (-1.3 to 9.8)	0.15	Abdominal pain	44 (11.8)	18 (9.4)	2.4 (-3.3 to 7.5)	0.47	Acute kidney injury	36 (9.7)	25 (13.0)	-3.4 (-9.5 to 1.9)	0.28	Decreased appetite	38 (10.2)	22 (11.5)	-1.3 (-7.2 to 3.9)	0.74	Hypertension	31 (8.3)	21 (10.9)	-2.6 (-8.4 to 2.3)	0.38	Constipation	27 (7.2)	20 (10.4)	-3.2 (-8.8 to 1.5)	0.26
Event		Letemovir Group (N=373)	Placebo Group (N=192)	Difference (95% CI)	P Value																																																																																											
		<i>number of patients with event (percent)</i>		<i>percentage points</i>																																																																																												
Any adverse event		365 (97.9)	192 (100)	-2.1 (-4.2 to -0.2)	0.07																																																																																											
GVHD		146 (39.1)	74 (38.5)	0.6 (-8.0 to 8.9)	0.96																																																																																											
Diarrhea	97 (26.0)	47 (24.5)	1.5 (-6.3 to 8.8)	0.77																																																																																												
Nausea	99 (26.5)	45 (23.4)	3.1 (-4.6 to 10.3)	0.49																																																																																												
Fever	77 (20.6)	43 (22.4)	-1.8 (-9.2 to 5.2)	0.70																																																																																												
Rash	76 (20.4)	41 (21.4)	-1.0 (-8.4 to 5.9)	0.87																																																																																												
Vomiting	69 (18.5)	26 (13.5)	5.0 (-1.7 to 11.0)	0.17																																																																																												
Cough	53 (14.2)	20 (10.4)	3.8 (-2.2 to 9.2)	0.25																																																																																												
Peripheral edema	54 (14.5)	18 (9.4)	5.1 (-0.8 to 10.4)	0.11																																																																																												
Fatigue	50 (13.4)	21 (10.9)	2.5 (-3.6 to 7.8)	0.49																																																																																												
Mucosal inflammation	46 (12.3)	24 (12.5)	-0.2 (-6.4 to 5.3)	0.99																																																																																												
Headache	52 (13.9)	18 (9.4)	4.6 (-1.3 to 9.8)	0.15																																																																																												
Abdominal pain	44 (11.8)	18 (9.4)	2.4 (-3.3 to 7.5)	0.47																																																																																												
Acute kidney injury	36 (9.7)	25 (13.0)	-3.4 (-9.5 to 1.9)	0.28																																																																																												
Decreased appetite	38 (10.2)	22 (11.5)	-1.3 (-7.2 to 3.9)	0.74																																																																																												
Hypertension	31 (8.3)	21 (10.9)	-2.6 (-8.4 to 2.3)	0.38																																																																																												
Constipation	27 (7.2)	20 (10.4)	-3.2 (-8.8 to 1.5)	0.26																																																																																												
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)																																																																																																
Masked kõrvaltoimed																																																																																																
Võimalikud tüsistused																																																																																																

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
<i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i>

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega		
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu		
<i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>		
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Alternatiiv puudub		
2.		

3.				
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaliselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas		
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas		
1. European Conference on Infections in Leukaemia	2019			AI
2. NCCN		Consider letermovirt as primary prophylaxis for CMV+ allogeneic HCT recipients		2A
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <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>				
Vähendab siirdamisjärgset surevust ja ennetavate ravikuuride kasutamist.				

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.

Sõltuvalt patsiendi seisundist i.v või p.o ravimi manustamine

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik

piirkondlik haigla

<i>haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Statsionaarne või ambulatoorne
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	hematoloogia
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>	Ei ole kohaldatav
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>	
Ei ole vajalik	
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>	
Teenuse osutajal on valmisolek teenuse osutamiseks	

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

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta			
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	15	100	1500
2. aasta	15	100	1500
3. aasta	15	100	1500
4. aasta	15	100	1500
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>			
Keskmise CMV positiivsete retsipientide arv viimasel 10 aastal			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, 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	Hematoloogia	100%	

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</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Teenuse lisandumine ei too iseenesest kaasa ühegi teise teenuse lisandumist
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	-
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</i>	Väheneb teenuste 481R, 482R ja 483R kasutamine

<i>teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	
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?	100%
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse 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.	Taotletav teenus iseenesest ei too kaasa samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt kasutatavaid tervishoiuteenuseid (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (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.	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?	Ei ole kohaldatav
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

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“

	Avalik hulgihind haiglale käibe- maksuga
Prevymis 240mg Tabs N28	5075,73
Prevymis 480mg Tabs N28	10144,49
Prevymis 240mg Vial N1	204,85
Prevymis 480mg Vial N1	404,73

Kuna Eestis kasutatakse eranditult immuunsupressiooniks tsüklosporiinis, siis mistahes kalkulatsioonides kasutada 240 mg ravimvormi hinda.

Ainult ametkondlikuks kasutuseks mõeldud netohind lepitakse eraldi kokku Eesti Haigekassa ja müüiloahoidja vahel, kooskõlas selleks määratud protseduuridega.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole:

Andres Mürsepp,
Merck Sharp & Dohme OÜ
A.H,Tammsaare tee 47,
Tallinn 11316
email: andres_muursepp@merck.com
tel : 50 99 207

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe	11.3.2 Hinnangu	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
---------------------	-----------------	--------------------------------------

⁸ Vabariigi Valitsuse määruse“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

hinnangu koostanud asutuse nimi	avaldamise aasta	Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. 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?
UK NICE	31.juuli 2019	Kättesaadavaks tehtud näidustusega patsientidele. Konfidentsiaalne kulujagamislepe.
SMC	11.märts 2019	Kättesaadavaks tehtud näidustusega patsientidele. Konfidentsiaalne kulujagamislepe.
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda 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: 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></p> <p>Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<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>	Puudub
<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>	Puudub
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	Ei ole
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	Jah
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></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 paber kandjal koopiad.

1. F.M. Marty. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. New England Journal of Medicine 377;25 nejm.org December 21, 2017
2. Per Ljungman. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical Infectious Diseases 2019:XX (XX XXXX)

Taotluse esitamise kuupäev	29.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ain Kaare
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>	