

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Febriilse neutropeenia profülaktika pika toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktoriga, üks annus
Taotluse number	972

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotluses esitatud teenuse näidustused on õiged, asjakohased ning Eesti oludes põhjendatud. Febriilse neutropeenia ennetamine ja sellega kaasneva hospitaliseerimise vältimine on oluline ressurside ja ka voodiressursi kokkuhoid.

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses on välja toodud järgnevad uuringud:

- 1) Kuderer NM et al (1). Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs, mis hõlmab 17 uuringut. Autorid järeldavad, et profülaktiline ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga vähendab febriilse neutropeenia riski ja varajast surma, s.h. infektsiooniga seotud surevust ja suurendab suhtelist doosi intensiivsust ja muskuloskeetaalset valu. Haigusvaba ja üldise elulemuse hindamiseks ei ole täielikke andmeid.
- 2) Pinto L et al (2). Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs, mis hõlmab 5 uuringut. Autorid järeldavad, et patsientidel, kellel viiakse läbi müelosupressiivset kemoterapiat, on üks doos pegüleeritud filgrastiimi kliiniliselt tõhusam kui keskmiselt 10-14 päeva filgrastiimi, vähendades febriilse neutropeenia sagedust.
- 3) Cooper KL et al (3). Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs, mis hõlmab 25 uuringut. Autorid järeldavad, et primaarne profülaktika granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva kasvufaktoriga vähendab statistiliselt oluliselt febriilse neutropeenia sagedust täiskasvanutel, kellel viiakse läbi keemiaravi soliidtuumori või lümfoomi tõttu. Pegüleeritud filgrastiim vähendab febriilse neutropeenia sagedust oluliselt enamal määral kui filgrastiim (Riskide suhe 0,66; usalduspiiride vahemik 0,44-0,98).
- 4) Uuringute tabelis on eraldi välja toodud 2 III faasi randomiseeritud uuringut Holmes BA et al (4) ja Green MD et al (5), mis on kaasatud Cooper KL et al (3) meta-analüüsi. Mõlemad uuringud näitasid, et pegüleeritud filgrastiim on efektiivsem ravim febriilse neutropeenia profülaktikas kui filgrastiim.
- 5) Vogel CL et al (6) uuringus võrreldi pegüleeritud filgrastiimi efektiivsust võrreldes platseeboga rinnavähi haigetel, kes said dotsetakseeliga monoterapiat. Uuring näitas, et pegüleeritud filgrastiim vähendab oluliselt febriilse neutropeenia teket (1% vs 17% platseebo patsientidel, $p < 0,001$) ja hospitaliseerimist (1% vs 14% platseebo patsientidel, $p < 0,001$).

Kokkuvõtvalt on esitatud uuringud asjakohased, õiged ja vastavad kõrgeimale tõendus põhisele. Skaala – A.

2.2. ravijuhiste järgi;

Taotluses on esitatud, et vastavalt rahvusvahelistele tõendus põhiselele juhistele – ESMO (7), EORTC (8) ja ASCO (9), on febriilse neutropeenia rutiinne profülaktika näidustatud, kui selle tekkerisk on vähemalt 20% või suurem. Esitatud väide on tõene ja asjakohane (7,8,9).

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Meta-analüüs (1) näitab, et granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate kasvufaktorite profülaktiline kasutamine vähendab olulisel määral infektsiooniga seotud suremust: suhteline risk võrreldes platseeboga väheneb 45% (suhteline risk 0,55; 95% usalduspiiride vahemik 0,33 – 0,90; $p = 0,018$). Patsientide varajane suremus (surm mistahes põhjusel keemiaravi perioodil, mis kajastab eelkõige seost ravi toksilisusega, mitte aga põhi- või kaasuva haigusega) väheneb 40% (suhteline risk 0,60; 95% usalduspiiride vahemik 0,43 – 0,83; $p = 0,002$). Olulisel määral paraneb keemiaravi doosi intensiivsus ($p < 0,001$). Esitatud meta-analüüs on asjakohane ja õige.

Suurim meta-analüüs (3), mis hõlmab ka täiendavaid uuringuid mitte-Hodgkini lümfoomi ja Hodgkini lümfoomiga patsientidega näitab, et esmane profülaktika granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate kasvufaktoritega vähendab febrilise neutropeenia tekkeriski 49% (suhteline risk 0,51, 95% usalduspiiride vahemik 0,41 – 0,62; $p < 0,00001$). Kõige tõhusamalt vähendas febrilise neutropeenia tekkeriski pegüleeritud filgrastiim ja seda ka otseses võrdluses lühitoimelise filgrastiimiga ($p = 0,04$). Esitatud meta-analüüs on asjakohane ja õige.

Pegüleeritud filgrastiim toimib organismis pikemaajakselt ja üks annus on neutropeenia profülaktika raviks piisav, sest pegüleeritud filgrastiim eritub organismist neutrofiilide kaudu ning neutropeenia perioodi vältel püsib seerumis ühtlane kõrge pegüleeritud filgrastiimi kontsentratsioon - joonis nr 3 publikatsioonist (5).

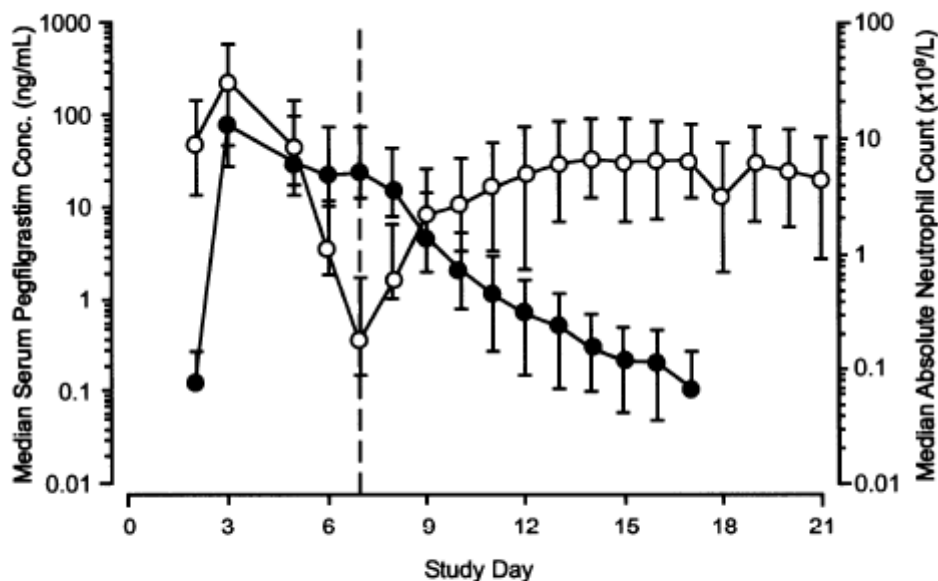


Figure 3. Median serum pegfilgrastim concentration (solid circles) and absolute neutrophil count (ANC) (open circles) in patients ($n = 73$) after a single 6 mg pegfilgrastim injection. Error bars show interquartile ranges. Dotted line indicates nadir.

Ravi efektiivsuse hindamisel on väga olulised ka nn populatsiooni-põhised uuringud, sest kliinilistesse ravimuuringutesse ei kaasata kõiki patsiente, kellele kliinilises praktikas on ravi näidustatud ja ravi ka määratud. Ozer et al (10) uurisid

populatsiooni põhiselt 2112 patsienti, kellest enamikul oli diagnoositud kas rinnavähk, mitte-Hodgkini lümfoom ja mitte-väikerakk kopsuvähk ning kes said keemiaravi tõttu neutropeenia primaarseks profülaktikaks pegüleeritud filgrastiimi. Uuring näitas, et primaarse profülaktikaga tuleb keemiaravi doosi vähendada vaid 1,8%-l patsientidest 2. ravitsükli ja 2,9%-l edasistes ravitsüklites. Seega tagab pegüleeritud filgrastiimi primaarne profülaktika väga kõrge doosi intensiivsuse.

Febriilse neutropeenia ennetamine on väga oluline patsientide pikaajases ravitulemuses. Lyman (11) et al. uurisid ravitulemust 5990 patsiendil, kellel ravi ajal esines febrilne neutropeenia ja 5990 sarnasel patsiendil, kellel keemiaraviga febrilset neutropeeniat ei tekkinud. Febriilse neutropeenia esinemine tõstis oluliselt nii üldist suremust (riskide suhe 1,15; usalduspiirid 1,02 – 1,29; $p = 0,020$) ja ka varajast suremust (riskide suhe 1,35; usalduspiirid 1,09 – 1,67; $p = 0,006$).

Taotluses on välja toodud, et Eestis kasutatakse filgrastiimi keskmiselt 5-6 päeva, kuid tõendus põhine filgrastiimi ekvivalentne ravikestvus, mis vastab pegüleeritud filgrastiimi 1-le annusele peaks olema 10 – 14 päeva. Weycker et al (12) on uurinud filgrastiimi kasutamist 332 mitte-Hodgkini lümfoomi, 482 rinnavähi ja 522 kopsuvähi haigel. Uurimus näitab, et filgrastiimi profülaktikat kasutati keskmiselt $6,5 \pm 3,1$ päeva mitte-Hodgkini lümfoomi haigetel, $6,1 \pm 2,9$ päeva rinnavähi haigetel ja $4,3 \pm 3,1$ päeva kopsuvähi haigetel, mis on väga sarnane Eesti statistilistele andmetele. Hospitaliseerimise risk neutropeenia või infektsiooni tõttu vähenes iga filgrastiimi profülaktika lisapäevaga mitte-Hodgkini lümfoomi haigetel (riskide suhe 0,81; $p = 0,003$), rinnavähi haigetel (riskide suhe 0,77; $p = 0,001$) ja kopsuvähi haigetel (riskide suhe 0,91; $p = 0,0084$). Riski vähenemine on illustratiivselt näidatud publikatsiooni joonisel nr. 1.

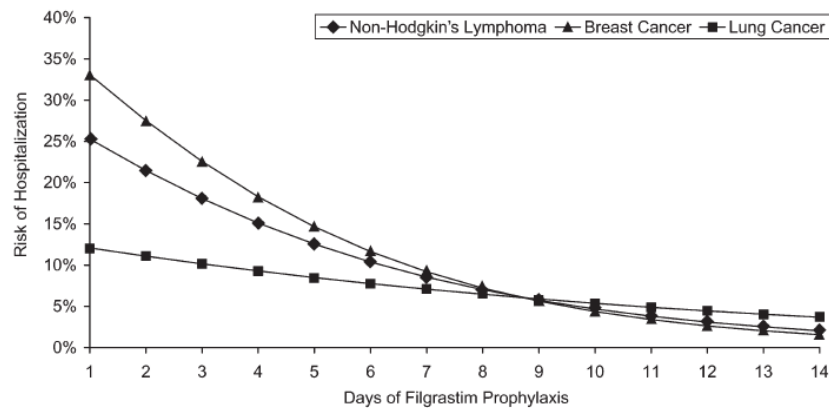


Figure 1. Predicted risk of hospitalization for neutropenia or infection. Based on coefficients from generalized estimating equation model and assuming mean Charlson Comorbidity Index (Table 1), cycle 1, and no recent history of hospitalization or anemia.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on taotluses välja toodud, et kõige sagedasem on luuvalu sagedusega $\geq 1/10$ ja lihas-skeleti valu sagedusega $\geq 1/10$. Luuvalu on enamasti kerge või mõõdukas, mööduv ja allub hästi standardsetele valuvaigistitele. Sarnased kõrvaltoimed on omased ka pegüleerimata filgrastiimile. Meta-analüüsi andmete kohaselt põhjustab pegüleeritud filgrastiim luuvalu sama sagedusega, kui filgrastiim, vastavalt 25%-45% ja 26%-50%.

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) esinevad ülitundlikkusreaktsioonid: nahalööve, urtikaaria, angioödem, düspnoe, erütem, õhetus ja hüpotensioon. Võib tekkida tõsine allergiline reaktsioon, k.a. anafülaksia. Harva ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) on

teatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda õigeaegselt ei ravita. Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) võib tekkida splenomegalia, mis on üldjuhul asümptomaatiline ja pulmonaalsed kõrvaltoimed, k.a. interstitsiaalne pneumoonia, kopsuödem, infiltraadid kopsus ja kopsufibroos. Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) on juhtude tulemuseks olnud hingamispuudulikkus või täiskasvanute respiratoorse distressi (ARDS) sündroom, mis võib olla fataalne. Otsesed võrdlusuuringud ja nende analüüs näitab, et pegüleeritud filgrastiimi ja filgrastiimi ohutusprofiil ei erine. Pegüleeritud filgrastiimi kõrvaltoimeid on põhjalikult analüüsinud Euroopa Ravimiamet (13). Taotluses välja toodud kõrvaltoimed on õiged ja asjakohased. Senine kliiniline praktika on näidanud, et pegüleeritud filgrastiimi kõrvaltoimed ei ole enamasti kliiniliselt olulised.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenuse osutajateks on onkoloogid ja hematoloogid.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Pegüleeritud filgrastiimile ei ole hetkel otsest alternatiivset raviviisi. Kaudseks alternatiivseks raviviisiks võib pidada lühitoimelise filgrastiimi süstimist, mis on kaetud teenuskoodiga 304R – ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga, ühe päeva annus. Profülaktilisel eesmärgil on Eestis kasutatud lühitoimelise filgrastiimi süstimist, kuid süstete arv sõltub konkreetse raviasutuse ravirutiinist ja eelarvest. Seega Eesti tingimustes ei käsitleta siin patsiente ühtede ja samade aluste järgi. Korduvad süstimised tingivad patsiendile lisakulu lisaviisitide arvel ja lisavaevusi vereproovide võtmiste kaudu. Suureneb õdede ja arstide töökoormus, et hinnata vastavalt vereanalüüsi tulemusele ravi tulemuslikkust ja ravi kestvuse ja doseerimise edasist planeerimist. Olulise faktorina tuleb välja tuua patsiendi elukoha kaugus raviasutusest.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Nii ESMO kui EORTC soovivad kasutada granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva kasvufaktori kasutamist, kui üleüldine febrilise neutropeenia tekkerisk on vähemalt 20% või kõrgem. Taotluses väljatoodud näidustused on asjakohased, õiged ja vastavad ESMO/EORTC ravijuhendite soovitudele. Siiski taotluses välja toodud ESMO juhise tabel keemiaravi skeemidest, millega kaasneb vähemalt 20% febrilise neutropeenia oht on oluliselt piiratum vastavast EORTC ravijuhise keemiaravi skeemide tabelist. Ekspertarvamusest soovitatakse taotluse hindamisel lähtuda täpsemast EORTC keemiaravide skeemidest (8). Näitena puudub ESMO tabelis BEACOPP ravikseem, mida kasutatakse Eestis kõrge riskiga Hodgkini lümfoomiga patsientidel.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Pegüleeritud filgrastiimi kasutamise kogemus maailmapraktikas on olnud positiivne. FDA ja Euroopa Ravimiameti poolt on pegüleeritud filgrastiim heaks kiidetud juba 2002. aastal. Seega maailmas, eelkõige Euroopa Liidus on olnud patsientidel võimalus juba 12 aastat sellest ravist kasu saada. Ka limiteeritud kasutus Eestis on andnud olulise positiivse kogemuse. Siin võib välja tuua kindlustunde nii raviarstile kui ka patsiendile.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Ravim on eeltäidetud süstlas, mis teeb ravimi manustamise patsiendile lihtsaks. Ravimit manustatakse nahaalusi ehk subkutaanselt, eelistatult kodus, sest süstimise optimaalne aeg on 24 tundi peale keemiaravi lõppemist. Ravimit võib manustada ka statsionaarselt, päevaravis või ambulatoorselt.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses on märgitud, et teenust vajavad 2015.a maksimaalselt 160 patsienti. Tuginedes 2010-2012 statistilistele andmetele, on teenuse kasv keskmiselt 30% aastas ja 2018.a vajab teenust maksimaalselt 350 patsienti. Kasv on olnud kooskõlas keemiaravi lisandumise ja intensiivistumisega. Taotluses toodud patsientide arv ja hinnanguline prognoos on asjakohane. Konkreetne patsientide arv lähiaastatel on sõltuv meditsiinipoliitlistest otsustest ja kaasaegse ravi kättesaadavusest. Taotluses on märgitud, et uut profülaktilist teenust kasutatakse keskmiselt 4 korda patsiendi kohta aastas. Kuigi traditsiooniliselt sisaldab keemiaravi kokku 6 keemiaravi kuuri, siis haiguse progressiooni ja ravi kõrvaltoimete tõttu reaalses kliinilise praktikas ei saa kõik patsiendid planeeritud 6 ravikuuri. Taotluses ära toodud keskmiselt 4 kuuri patsiendi kohta on asjakohane ja õige.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ei ole asjakohane. Hinnangu kohaselt on väide põhjendatud, sest ravi tulemust ei mõjuta mitte patsiendi isikupära, vaid patsiendi nõusolek ravi läbi viia. Ravi tulemust mõjutab eelkõige läbiviidava keemiaravi intensiivsus ja patsiendi üldine tervislik seisund, sealhulgas kaasuvate haiguste olemasolu.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Teenuse osutajaks on taotluses märgitud Regionaalhaigla. Arvestades, et patsiendi profülaktiline ravi on ette nähtud eelkõige kodus, ambulatoorselt ja vajadust ravi läbi viia patsiendi kodule lähemal, võib teenuse osutajaks olla ka Keskhaigla või onkoloogilist ja/või hematoloogilist praksist omav onkoloog ja/või hematoloog.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Teenus on sisuliselt üks, eeldatavalt ambulatoorne, nahaalne süst ja teenus ei vaja eri infrastruktuuri ega täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu nii nagu on märgitud taotluses.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub. Hinnanguna on see õige ja asjakohane, kuid vajadusel vajab väljaõpet patsient. Senise kogemuse põhjal võib väita, seni on suurem osa patsientidest enda nahaaluse süstimisega väljaõppe järgselt korrektselt hakkama saanud, kuid väike arv patisente eelistab vähemalt esimesi süste läbi viia raviasutuses või perearsti juures.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Ei ole asjakohane. Hinnanguna on see õige, sest iga patsient on indiviid ja profülaktiline ravi viikase läbi vastavalt konkreetse patsiendi vajadustele.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Ei ole asjakohane. Hinnanguna on see väide põhjendatud, sest teenust vajab keemiaravi saav patsient, kes on ise huvitatud oma võimalikust paremast ravitulemusest. Seetõttu on eeldatav patisendi oluline motivatsioon, et profülaktilist ravi läbi viia korrektselt.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Prognoositav on teenuse 304R vähenemine, sest taotluses käsitletakse pika toimeajaga hematopeetilise kasvufaktori kasutamist kui profülaktikat ja uut teenust. Vastavalt meta-analüüsile (3) vähendab pikatoimeline filgrastiim võrreldes hetkel kasutatava filgrastiimiga febrilsete neutropeeniate tekkesagedust keskmiselt 36%. Seetõttu on oodata febrilse neutropeenia tekkesageduse langust, hospitaliseerimise vähenemist ja

febriilse neutropeenia ravi vähenemist. Tuginedes ülalnimetatud meta-analüüsile võiks keemiaravi tüsistusena tekkiva febriilse neutropeenia hospitaliseerimise vajadus väheneda 1/3 võrra ja sellega seoses väheneda ka 1/3 võrra teenuse 330R kasutamine. Kaudselt väheneb ka teenuse 338R kasutamine, sest neutropeenia perioodis kasutatavate tugevate laia toimespektriga antibiootikumide kasutamine soodustab süvaseeninfektsioonide nagu aspergilloosi või süsteemse kandidoosi teket. Täpset teenuste 330R ja 338R langemist on raske hinnata, sest eeldab individuaalsete haiguslugude analüüsi.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotluses toodud väited teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduses on asjakohased ja õiged, v.a. et teenust ei pea piirama Regionaalhaiglate tasemele. Teenus on kliinilises praktikas eelkõige ambulatoorne, patsient manustab ravimit endale ise. Nii Regionaalhaiglatel kui Keskhaiglatel on olemas ressursid pegüleeritud filgrastiimi tellimiseks haigla apteeki ja ravi väljastamiseks raviüksustesse. Ressursside keskmine kasutusaeg on otseses seoses keemiaravi kasutusega. Taotluses toodud väide, et teenust vajatakse iga keemiaravi kuuri järgi üks kord, on tõene ja asjakohane.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Febriilse neutropeenia profülaktika pika toimeajaga hematopoeetiline kasvufaktoriga, üks annus	<i>Taotluses on mõeldud neutrofiilide arvu ja funktsiooni parandava toimega kasvufaktoriga, üks annus faktorit filgrastiimi, mida on modifitseeritud pegüleerimisega, mis tagab filgrastiimile ühtlasema kontsentratsiooni ja pikaajalise kliinilise toime. Keemiaravi järgselt</i>

		<p>piisab neutropeenid profülaktikaks ühest süstest ehk ühest annusest.</p>
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkote raapia ühing	<p>Esindab onkoloogia eriala arste</p>
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Taotluse tõendus põhineb kolmel meta-analüüsil ja kolmel III faasi randomiseeritud mitmekeskulises uurinul. Skaala A.	<p>Tõendus põhineb esitatud võimaliku maailma kõrgema astmel, kokku üle 4000 patisnendandmetel meta-analüüsi ja randomiseeritud III faasi mitmekeskuliste kliiniliste uuringute põhjal.</p>
Senine praktika Eestis	Taotluse käsitletakse kui uut taotlust	<p>Eestis on pikatoimeajaga filgrastiimi kasutatud alates 2011. aastast, kuid kuna puudub konkreetne teenuse kood, siis kasutus on väga erinev ravisutus</p>

	<p><i>te vahel ja osakondade vahel raviasutustes. Seetõttu on Eestis tekkinud olukord, kus ühe ja sama seisundiga patsienti käsitletakse ebavõrdselt, sõltuvalt raviasutusest on osadel patsientidel eelisravi kättesaadavusele.</i></p>
--	--

<p>Vajadus</p>	<p>Vajadus Febrilsetes neutropeeniate järel on väga oluline, eeldata teenust vajavate patsientide arvu kuni 160 ja eeldatav tõus on keskmiselt 30% aastas, aastal 2018 on prognoosi järgi teenuse järgi vajadus 350 patsiendi. Üks patsient vajab teenust keskmiselt 4 korda.</p>
<p>Muud asjaolud</p>	<p>Seni on neutropeeniate profülaktikaks kasutatud lühitoimelist filgrastimi, mis eeldab Neutropeeniat ja febrilset neutropeeniat tõttu tegemata jäänud keemiaravi seab ohtu patsiendi elu ja tervise, nii</p>

	<p>korduvaid süstimisid ja vereanalüüside regulaarselt kontrollitud lisavisiitide ja arstisõelningulise tööaeganalüüside määramisel, hindamis ja patsientide ravi juhendamisel. Uus teenuskood võimaldab patsientide käsitlemist Eestis võrdsetel alustel.</p>
<p>Kohaldamise tingimuste lisamine</p>	<p>Teenuse peaks olema kättesaadav kõikidele onkoloogidele ja hematoloogidele. Teenuse piiramine Regionaalhaiglate tasemele seab need patsiendid, keda ravitakse Keskhaiglates tasemel ebavõrdse</p>

13. Kasutatud kirjandus

1. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3158-67.
2. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2283-95.
3. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011 Sep 23;11:404. doi: 10.1186/1471-2407-11-404. Review.
4. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, Glaspy J, Moore M, Meza L, Wiznitzer I, Neumann TA, Hill LR, Liang BC. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):727-31.
5. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, Siena S, Lalisang RI, Samonigg H, Clemens MR, Zani V, Liang BC, Renwick J, Piccart MJ; International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):29-35.
6. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, Neumann TA, Schwartzberg LS. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1178-84.
7. Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v248-51. doi: 10.1093/annonc/mdq195.
8. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):8-32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. Epub 2010 Nov 20.
9. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3187-205. Epub 2006 May 8.

10. Ozer H, Mirtsching B, Rader M, Luedke S, Noga SJ, Ding B, Dreiling L. Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist*. 2007 Apr;12(4):484-94.
11. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010 Dec 1;116(23):5555-63. doi: 10.1002/cncr.25332. Epub 2010 Aug 16.
12. Weycker D1, Hackett J, Edelsberg JS, Oster G, Glass AG. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother*. 2006 Mar;40(3):402-7. Epub 2006 Feb 21.
13. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000420/WC500025945.pdf

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	
Taotluse number	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
 - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
 - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
 - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
 - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.
7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja		
Teenuse alternatiivid		
Kulutõhusus		
Omaosalus		
Vajadus		
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused		
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta		

8. Kasutatud kirjandus

Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta

taotlus nr	<i>Taotlus nimetus</i>	teenuse vastavus tervishoiu arengukavadele	kindlustatud isikute omaosaluse kohaldamise lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikindlustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimustest	teenuse vastavus Eestis aktsepteeritud eetikaprincipidele	teenuse osutamiseks vajaliku infrastruktuuri olemasolu jätkusutlikkuse ja kvaliteedi tagamiseks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatulolulus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoiu poliitiline prioriteetsus	Märkuseid
	<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saarakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprincipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei oleolemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiutöötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiutöötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/vähemoluline eriala arengu seisukohalt</i>	<i>prioriteetne/vajalik/või vajalikkuskaheldav</i>		