

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 Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa tn 2 // 4 // 6 // 8, Tartu, 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.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>	Hetkel 323R Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea ravis lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu	
<input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu	
<input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse	

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

- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

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“

Sihtgrupp

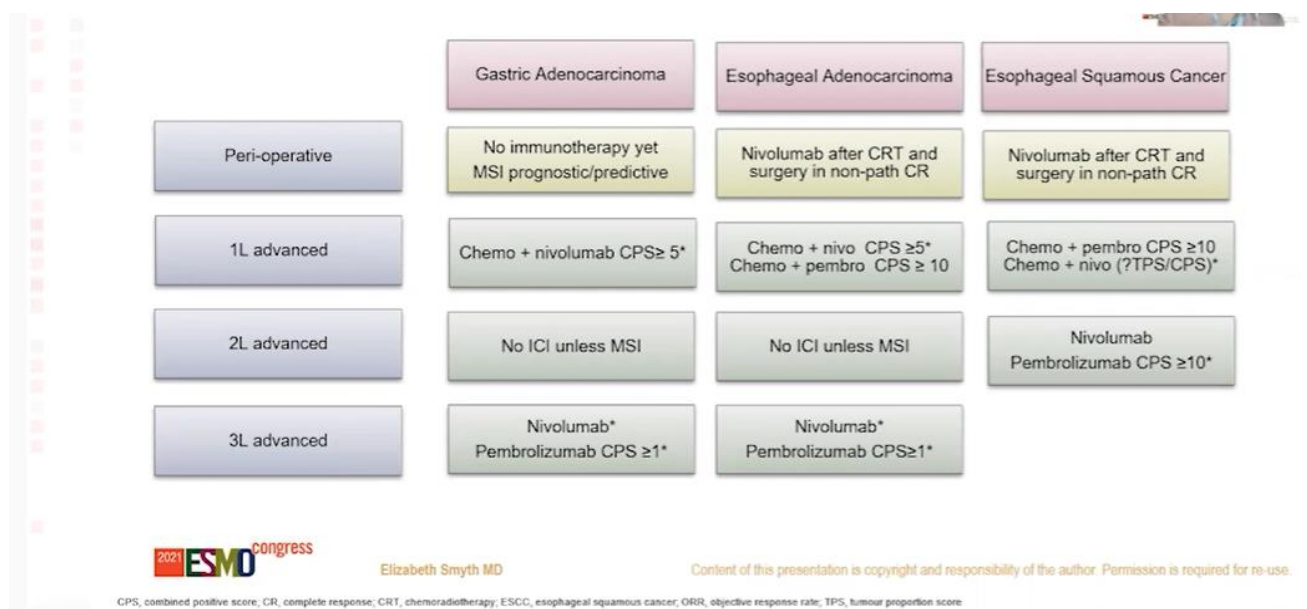
Käesolev taotlus on võimaldada kasutada ravimit pembrolizumab mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsiveerunud või metastaatilise söögitoru HER2-negatiivse adenokartsinoomi raviks täiskasvanutel kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina preparaadiga põhineval kemoteeraapiaga.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- Söögitoru ja mao-söögitoru ühenduskoha (GEJ) adenokartsinoom
- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Kasvajakoe ekspressioon PD-L1 CPS-iga ≥ 10

Pembrolizumab on uus ja efektiivne ravivalik söögitoru vähiga patsientide raviks. Kliinilistes uuringutes, kus võrreldi pembrolizumabi keemiaraviga, kaasnes immuunraviga oluline paranemine üldises elulemuses, elukvaliteedis ning parem ohutusprofiil.

ESMO 2021 esitatud uus mao-söögitoruvähi ravistandard: E. Smyth.



Taotleja esitab palve lubada lisada täiendavaid andmeid teise sarnase toimega immuunravimi – Nivolumab osas 2022 aasta alguses.

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

Pembrolizumab kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteeraapiaga on näidustatud esimese rea ravina lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 .

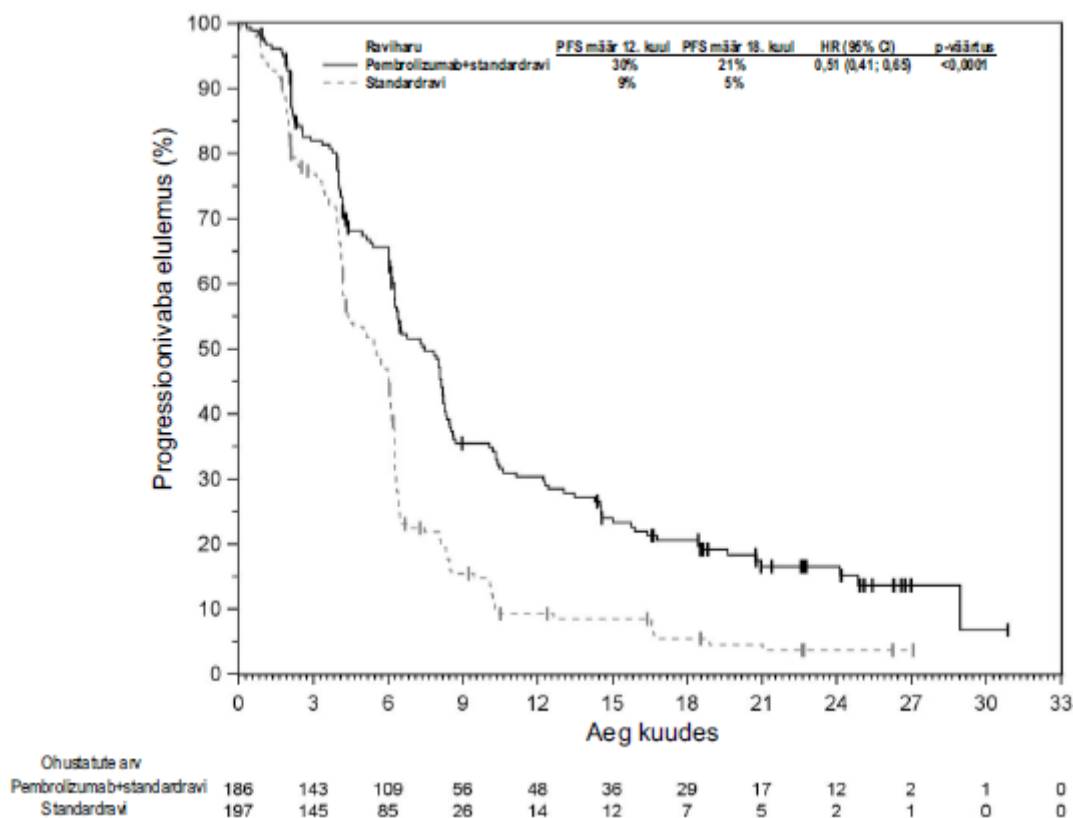
<p><i>ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i></p>	
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p><i>C15 - Söögitoru pahaloomuline kasvaja</i></p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> <p>Söögitoruvähk on üks sagedamini esinevatest pahaloomulistest kasvajatest nii Euroopas, Põhja Ameerikas kui ka Eestis, kus koos maovähiga moodustab 4% kõigist esmasjuhtudest. Eesti Vähiregistri andmetel registreeriti aastal 2018 kokku 83 uut söögitoruvähi haigusjuhtu, kelledest ca 50% on diagnoosifaasis kas lokaalselt kaugelearenenud või juba kaugmetastaasidega haigusjuhud.</p> <p>Söögitoruvähiga patsientide elukvaliteet on oluliselt kehvem seoses raskete kaasnevate sümptomitega nagu neelamistakistus, kõhnumine, rindkerevalu, isutus ja nõrkus. Üldjuhul on sümptomid seda raskemad, mida kaugemale on arenenud haigus.</p> <p>Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 10, mille osakaal söögitoruvähiga haigete kogupopulatsioonist on 51%².</p>	

<p>4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis</p>	
<p>4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus <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>Uuringuid otsiti PubMed-ist (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Otsingu märksõnadeks olid „Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer“, valikukriteeriumiks oli faas III kliiniline uuring.</p> <p>Otsingu tulemusel leiti 1 kliinilise uuringu publikatsioon:</p> <p>Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study</p> <p>Jong-Mu Sun, Lin Shen, Manish A Shah, Peter Enzinger, Antoine Adenis, Toshihiko Doi, Takashi Kojima, Jean-Philippe Metges, Zhigang Li, Sung-Bae Kim, Byoung Chul Cho, Wasat Mansoor, Shau-Hsuan Li, Patrapim Sunpaweravong, Maria Alsina Maqueda, Eray Goekkurt, Hiroki Hara, Luis Antunes, Christos Fountzilas, Akihito Tsuji, Victor Castro Oviden, Qi Liu, Sukrut Shah, Pooja Bhagia, Ken Kato, on behalf of the KEYNOTE-590</p>	

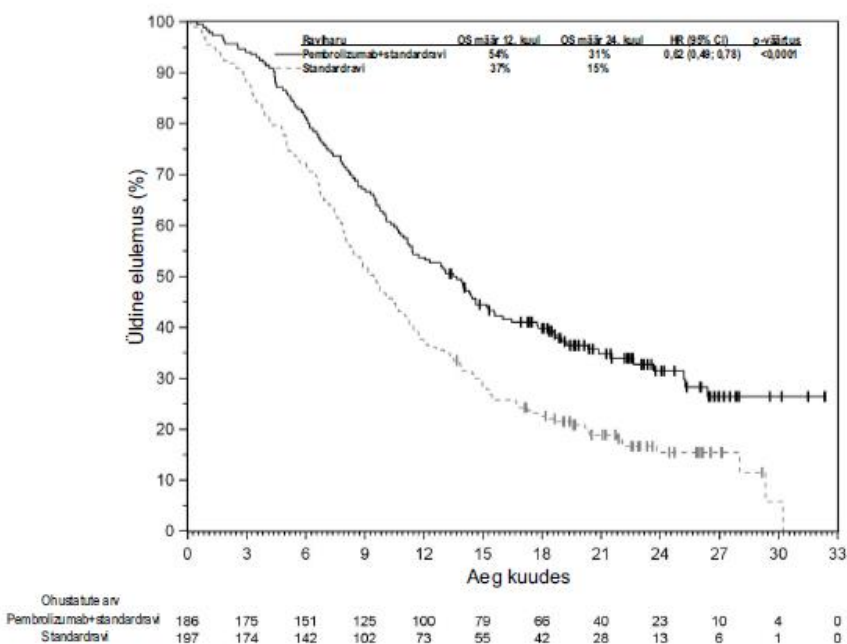
Investigators	
Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):759-771. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4 PMID: 34454674 Clinical Trial.	
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostust, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-590, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha kartsinoomiga (Siewerti I tüüp) patsientidel. Randomiseerimine stratifitseeriti kasvaja histoloogia (lamerakuline vs. adenokartsinoom), geograafilise piirkonna (Aasia vs. mitte-Aasia) ja ECOG sooritusvõime staatuse (0 vs. 1) järgi. Patsiendid randomiseeriti ravi harudesse suhtega 1:1. Uuringus KEYNOTE-590 osalenud 749 patsiendist 383-l (51%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (uuringuvahend PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit). Nende 383 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik: 28 kuni 89), 41% 65-aastased või vanemad; 82% meessoost; 34% valgenahalised ja 56% aasia päritolu; 43% ja 57% ECOG sooritusvõime staatusega vastavalt 0 ja 1. Üheksakümne kolmel protsendil oli tegemist metastaatilise haigusega. Seitsmekümne viiel protsendil oli kasvaja histoloogilise uuringu järgi lamerakuline kartsinoom ja 25%-l oli adenokartsinoom. ^{1,2}
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Pembrolizumab 200 mg iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga annuses 80 mg/m ² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kokku kuni kuus tsükli ja 5-FU-ga annuses 800 mg/m ² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. kuni 5. päeval või vastavalt 5-FU manustamise kohalikule standardile. ^{1,2}
4.2.3 Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusravimiks oli platseebo iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga annuses 80 mg/m ² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kokku kuni kuus tsükli ja 5-FU-ga annuses 800 mg/m ² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. kuni 5. päeval või vastavalt 5-FU manustamise kohalikule standardile. ^{1,2}
4.2.4 Uuringu pikkus	Ravi pembrolizumabiga või kemoterapiaga jätkati kuni talumatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi harusse randomiseeritud patsientidel, kelle haigus oli kliiniliselt stabiilne, lubati pärast esimest RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressiooni ravi jätkata, kuni haiguse progressiooni esmakordse kinnituseeni radiograafiliselt vähemalt 4 nädalat hiljem tehtud korduvuuringul. ^{1,2} Uuringupublikatsiooni ² oli andmete jälgimisaja mediaan 22,6 kuud.
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav</i>	Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud OS ja PFS lamerakulise histoloogiaga, CPS-iga ≥ 10 ja kõigil patsientidel. ^{1,2}

<i>tulemus /väljund</i>																																		
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt ja põhinedes Keynote-590 uuringu publikatsioonile patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10, oli progressiooni vaba elulemuse riskitiheduse suhe 0,51 (HR 0,51; 95% CI 0,41; 0,65; p-väärtus $< 0,0001$). See tähendab, et pembrolizumabiga kombinatsioonis oli patsientide haiguse progressiooni risk väiksem 49% võrreldes keemiaraviga.</p> <p>Patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,62 (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,78; p-väärtus $< 0,0001$). See tähendab, et pembrolizumabiga kombinatsioonis oli patsientide suremuse risk väiksem 38%, võrreldes vaid keemiaraviga.</p> <p>Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-590 patsientidel CPS-iga ≥ 10 tabelina:</p> <table border="1" data-bbox="469 792 1362 1160"> <thead> <tr> <th data-bbox="469 792 842 898">Tulemusnäitaja</th> <th data-bbox="842 792 1121 898">pembrolizumab tsisplatiini kemoteeraapia 5-FU n=186</th> <th data-bbox="1121 792 1362 898">Standardravi* n=197</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="469 898 1362 925">OS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 925 842 952">Juhuga patsientide arv (%)</td> <td data-bbox="842 925 1121 952">124 (66,7%)</td> <td data-bbox="1121 925 1362 952">165 (83,8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 952 842 978">Mediaan kuudes[†] (95% CI)</td> <td data-bbox="842 952 1121 978">13,5 (11,1; 15,6)</td> <td data-bbox="1121 952 1362 978">9,4 (8,0; 10,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 978 842 1005">Riskitiheduste suhe[‡] (95% CI)</td> <td colspan="2" data-bbox="842 978 1362 1005">0,62 (0,49; 0,78)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1005 842 1032">p-väärtus[§]</td> <td colspan="2" data-bbox="842 1005 1362 1032">$< 0,0001$</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="469 1032 1362 1059">PFS[†]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1059 842 1086">Juhuga patsientide arv (%)</td> <td data-bbox="842 1059 1121 1086">140 (75,3)</td> <td data-bbox="1121 1059 1362 1086">174 (88,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1086 842 1113">Mediaan kuudes[†] (95% CI)</td> <td data-bbox="842 1086 1121 1113">7,5 (6,2; 8,2)</td> <td data-bbox="1121 1086 1362 1113">5,5 (4,3; 6,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1113 842 1140">Riskitiheduste suhe[‡] (95% CI)</td> <td colspan="2" data-bbox="842 1113 1362 1140">0,51 (0,41; 0,65)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1140 842 1167">p-väärtus[§]</td> <td colspan="2" data-bbox="842 1140 1362 1167">$< 0,0001$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-590 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10:</p>	Tulemusnäitaja	pembrolizumab tsisplatiini kemoteeraapia 5-FU n=186	Standardravi* n=197	OS			Juhuga patsientide arv (%)	124 (66,7%)	165 (83,8%)	Mediaan kuudes [†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)	Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)		p-väärtus [§]	$< 0,0001$		PFS[†]			Juhuga patsientide arv (%)	140 (75,3)	174 (88,3)	Mediaan kuudes [†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)	Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)		p-väärtus [§]	$< 0,0001$	
Tulemusnäitaja	pembrolizumab tsisplatiini kemoteeraapia 5-FU n=186	Standardravi* n=197																																
OS																																		
Juhuga patsientide arv (%)	124 (66,7%)	165 (83,8%)																																
Mediaan kuudes [†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)																																
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)																																	
p-väärtus [§]	$< 0,0001$																																	
PFS[†]																																		
Juhuga patsientide arv (%)	140 (75,3)	174 (88,3)																																
Mediaan kuudes [†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)																																
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)																																	
p-väärtus [§]	$< 0,0001$																																	

Joonis 26. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-590 PD-L1 ekspresiooniga patsientidel (CPS ≥ 10)



Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-599 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10:



Kokkuvõttes: pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul täheldati

	statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu nii üldisele elulemusele kui ka progressiooni vabale elulemusele patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10. ^{1,2}																																	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus. ^{1,2}																																	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt on üldise ravivastuse määr pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga ravi rühmas 51,1% vs 26,9% keemiaraviga. Ravivastuse kestuse mediaan kuudes keemiravi rühmas on 5,6 kuud vs pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga rühmas 10,4 kuud.</p> <p>Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-590 patsientidel CPS-iga ≥ 10 tabelina:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>pembrolizumab tsisplatiini kemoterapia 5-FU n=186</th> <th>Standardravi* n=197</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Objektiivne ravivastuse määr¹</td> </tr> <tr> <td>Objektiivne ravivastuse määr¹ (95% CI)</td> <td>51,1 (43,7; 58,5)</td> <td>26,9 (20,8; 33,7)</td> </tr> <tr> <td>Täielik ravivastus</td> <td>5,9%</td> <td>2,5%</td> </tr> <tr> <td>Osaline ravivastus</td> <td>45,2%</td> <td>24,4%</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus²</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">< 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ravivastuse kestus^{3, 4}</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (vahemik)</td> <td>10,4 (1,9; 28,9+)</td> <td>5,6 (1,5+; 25,0+)</td> </tr> <tr> <td>% kestusega ≥ 6 kuud⁵</td> <td>80,2%</td> <td>47,7%</td> </tr> <tr> <td>% kestusega ≥ 12 kuud⁶</td> <td>43,7%</td> <td>23,2%</td> </tr> <tr> <td>% kestusega ≥ 18 kuud⁷</td> <td>33,4%</td> <td>10,4%</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	pembrolizumab tsisplatiini kemoterapia 5-FU n=186	Standardravi* n=197	Objektiivne ravivastuse määr¹			Objektiivne ravivastuse määr ¹ (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)	Täielik ravivastus	5,9%	2,5%	Osaline ravivastus	45,2%	24,4%	p-väärtus ²	< 0,0001		Ravivastuse kestus^{3, 4}			Mediaan kuudes (vahemik)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)	% kestusega ≥ 6 kuud ⁵	80,2%	47,7%	% kestusega ≥ 12 kuud ⁶	43,7%	23,2%	% kestusega ≥ 18 kuud ⁷	33,4%	10,4%
Tulemusnäitaja	pembrolizumab tsisplatiini kemoterapia 5-FU n=186	Standardravi* n=197																																
Objektiivne ravivastuse määr¹																																		
Objektiivne ravivastuse määr ¹ (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)																																
Täielik ravivastus	5,9%	2,5%																																
Osaline ravivastus	45,2%	24,4%																																
p-väärtus ²	< 0,0001																																	
Ravivastuse kestus^{3, 4}																																		
Mediaan kuudes (vahemik)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)																																
% kestusega ≥ 6 kuud ⁵	80,2%	47,7%																																
% kestusega ≥ 12 kuud ⁶	43,7%	23,2%																																
% kestusega ≥ 18 kuud ⁷	33,4%	10,4%																																

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 ($\geq 1/10$)	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt on pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis kemoterapiaga on hinnatud kliinilistes uuringutes 2033 NSCLC, HNSCC, söögitoru kartsinoomi või TNBC-ga patsiendil, kes said pembrolizumabi annuses 200 mg, 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Allpool tabelis esitatud kõrvaltoimed põhinevad kõigil teatatud ravimi kõrvaltoimetel, sõltumata uuriva arsti hinnangust põhjuslikule seosele. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedamad kõrvaltoimed aneemia (52%), iiveldus (52%), väsimus (37%), kõhukinnisus (34%), neutropeenia (33%), kõhulahtisus (32%), vähenenud söögiisu (30%) ja oksendamine (28%).</p> <p>3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus TNBC-ga patsientidel oli</p>

pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 78% ja ainult kemoteraapia puhul 74%.

Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab monoterapiana ja koos keemiaraviga ravitud patsientidel* tabelina:

	Monoterapia	Kombinatsiooniskemoteraapiaga
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage		pneumoonia
Sage	pneumoonia	
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	aneemia	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia
Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia	febrilne neutropeenia, lümfopeenia
Immuunsüsteemi häired		
Sage	infusioonireaktsioon ^a	infusioonireaktsioon ^a
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage	hüpotüreos ^b	hüpotüreos
Sage	hüpertüreos, türeoidiit ^c	hüpertüreos ^d
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	söögiisu vähenemine	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine
Sage	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia	hüponatreemia, hüpokaltseemia
Psühhiaatrilised häired		
Väga sage		unetus
Sage	unetus	
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	peavalu	perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus
Sage	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia	letargia, düsgeusia
Silma kahjustused		
Sage	silmade kuivus	silmade kuivus
Aeg-ajalt	uveiit ^m	
Südame häired		
Sage	südamearütmia [†] (kaasa arvatud kodade virvendus)	südamearütmia [†] (kaasa arvatud kodade virvendus)
Vaskulaarsed häired		
Väga sage		
Sage	hüpertensioon	hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	düspnoe, köha	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit ^p	pneumoniit ^p
Seedetrakti häired		

Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu ^q , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ^q , kõhukinnisus
Sage	koliit ^r , suu kuivus	koliit ^r , suu kuivus, gastriit
Maksa ja sapiteede häired		
Sage		hepatiit ^u
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	lööve ^v , kihelus ^w	alopeetsia, lööve ^v , kihelus ^w
Sage	rasked nahareaktsioonid ^x , erüteem, dermatiit, kuiv nahk, vitiliigo ^y , ekseem, alopeetsia, akneformne dermatiit	rasked nahareaktsioonid ^x , erüteem, dermatiit, kuiv nahk
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	lihaste ja luustiku valu ^{aa} , liigesevalu	lihaste ja luustiku valu ^{aa} , liigesevalu
Sage	valu jäsemetes, müosiit ^{bb} , artriit ^{cc}	müosiit ^{bb} , valu jäsemetes, artriit ^{cc}
Neerude ja kuseteede häired		
Sage		äge neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem ^{ff} , püreksia	väsimus, jõuetus, püreksia, ödeem ^{ff}
Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad	gripitaoline haigus, külmavärinad
Uuringud		
Väga sage		alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine
	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	hüperkaltseemia, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine

*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis, ei pruugi

	täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju. ^{1,2}
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Vt eelnevat lõiku.
Masked kõrvaltoimed	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt on 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus söögitoru kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 86% ja ainult kemoteraapia puhul 83%.¹</p> <p>Uuringupublikatsioon toob ära, et raviga seostatud 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus on söögitoru kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 72% ja ainult kemoteraapia puhul 66%.²</p>
Võimalikud tüsistused	
<p>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></p>	
<p>Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon, fosaprepitant), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.</p> <p>Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone, kas 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.</p> <p>Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.</p> <p>Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral¹.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>	
<p>Ei ole kohaldatav, kuna on olemas tõendus põhised andmed.</p>	

5. Tõendus põhjus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Tervishoiuteenused (ravimiteenused)	323R Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur	323R sisaldab uuringu Keynote 590 võrdlusgrupis kasutatud raviskeemi 5-FU+tsisplatiin
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 tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. NCCN 4.2021 ³	2021	Pembrolizumab+5-FU+tsisplatiin PD-L1 CPS \geq 10 patsientidel on eelistatud skeemide hulgas, ainus kategooria 1 soovitus		Kategooria 1
		5-FU+tsisplatiin on eelistatud skeemide hulgas, kategooria 2A soovitus		Kategooria 2A
2. ESMO	2016	ESMO juhised (2016) on hetkel kaasajastamisel. Viitan viisakalt p. 4 esitatud algoritmile.		

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste 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.

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt ja põhinedes Keynote-590 uuringu publikatsioonile patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga \geq 10, oli progressiooni vaba elulemuse riskitiheduse suhe 0,51 (HR 0,51; 95% CI 0,41; 0,65; p-väärtus < 0,0001). See tähendab, et pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga vähendab **haiguse progressiooni risk**

49% võrreldes vaid keemiaraviga.

Patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,62 (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,78; p-väärtus $< 0,0001$). See tähendab, et pembrolizumab kombinatsioonis kemoteeraapiaga vähendab **patsientide suremuse riski 38%, võrreldes vaid keemiaraviga.**

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt on 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus söögitoru kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 86% ja ainult kemoteeraapia puhul 83%.¹

Uuringupublikatsioon toob ära, et raviga seostatud 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus on söögitoru kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 72% ja ainult kemoteeraapia puhul 66%.²

Kuna uuringupublikatsioon on avaldatud hiljuti 2021.a. augustis, siis ei ole ESMO MCBS skoori veel ESMO töögruppide poolt arvatud. Ootame ESMO MCBS skoori avaldamist 2022 jooksul. Oodatavalt on ESMO MCBS skoori väärtus taotletud populatsioonil vähemalt 4. s.t. kõrge (HR < 65 ; OS kasu vähemalt 3 kuud, elukvaliteedi säilimine). Taotletav ravi on haigete huvides.

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.

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).

Täiskasvanutel on KEYTRUDA (pembrolizumab) soovitatav annus kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

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)

Taotletav teenust võivad osutada tervishoiuasutused, kes omavad onkoloogilise raviteenuse osutamiseks vastavat tegevusluba: Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum, Ida- Tallinna Keskhaigla ning Pärnu Haigla koostöös Põhja-Eesti Regionaalhaiglaga.

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

Tervishoiuteenus on peamiselt teostatav ambulatoorselt, kui patsiendi poolsed faktorid ei nõua teenuse läbiviimist statsionaarses osakonnas (üldseisund, haigusest tulenevad vaevused, logistilised põhjused).

7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
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>	Puuduvad vastavasisulised tõenduspõhised andmed
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>	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
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 osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus pembrolizumabiga on Eestis olemas.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Pole kohaldatav. Teenust on osutatud Vähiravifondi „Kingitud Elu“ toel ning kliiniliste uuringu raames.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Täpsed andmed puuduvad
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum (kliinilise ravimuuringu raames)
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Pole kohaldatav
8.6 Ravi tulemused Eestis	Pole kohaldatav

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	Pembrolisumaabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis

		manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.	
		Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (ja kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi).	
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	20	Pembrolizumab+5-FU +tsisplatiini mediaan ravitsüklike arv on 8 ja keskmine ravitsüklike arv on 11 ⁵ .	Usume, et EHK lihtsustatud eelarvemõju hindamisel alustavad kõik patsiendid 1. jaanuar arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. (mediaan tsüklike arv 16,1)
2. aasta	20	Sama	Sama
3. aasta	20	Sama	Sama
4. aasta	20	Sama	Sama
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>			
Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 10 , mille osakaal kogupopulatsioonist on 51% ² ja patsientidele kellel diagnoosifaasis hea üldseisund s.t. ECOG 0-1.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i>			
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>10</i>	
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>5</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>5</i>	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete

loeteluga ning mõju töövõimetusele	
<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419</p> <p>Teenusele lisandub biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823, ▪ Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. <p>Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud testiga.</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	Ei lisandu
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><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></p>	323R esimese ravirea osas määral, millega taotletud ravi kasutatakse.
<p>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?</p>	Uusi ravijuhte ei lisandu.
<p>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>.</p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	Kaasnevad tervishoiuteenused ei erine praegusest alternatiivist.

<i>ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i>		
Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) 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 tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määär (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
UK NICE	2021 ⁴	Jah, tingimustega (tavapraktika, konfidentsiaalne hind)
Scottish Medicine Consortium (SMC) ja Kanada (CADTH) hindavate asutuste vastust ootame 2022.a. esimeses kvartalis.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta 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>		
Ei ole kohaldatav.		

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>	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt registreeritud näidustusele.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Ebatõenäoline. Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine. Ravimi kasutamine pärast haiguse progressiooni ja/või patsiendi üldseisundi halvenemist ei ole

	näidustatud.
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 mõjuta.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah, vt. punkt 9.3.
Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 10 , mille osakaal kogupopulatsioonist on 51% ² ja patsientidele kellel diagnoosifaasis ning ravi ajal säilib hea üldseisund s.t. ECOG 0-1.	

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 paberkanjal koopiad.

1. Pembrolizumabi - 2021 kinnitatud tooteinfo

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf

2. **Jong-Mu Sun, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study**

Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):759-771.

Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4 PMID: 34454674 Clinical Trial.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454674/>

3. NCCN ravijuhis Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers 4.2021

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

4. UK NICE Technology Appraisal TA737 Guidance Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer.

<https://www.nice.org.uk/guidance/TA737>

5. EMA avalik hindamisaruanne taotletud näidustusele.

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0097-epar->

6.

Taotluse esitamise kuupäev	30.november 2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme</i> (allkirjastatud digitaalselt)
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>	-