

## 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) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Merck Sharp & Dohme OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	A. H. Tammsaare tee 47, Tallinn 11316
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	Andres.muursepp@msd.com
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoterapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Helis Pokker
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	<a href="mailto:helis.pokker@regionaalhaigla.ee">helis.pokker@regionaalhaigla.ee</a>
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>	Taotluse eesmärgiks on luua uus TTL kood:  Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi esimese rea raviks.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input 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)	

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

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

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

#### **Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus efektiivne raviskeem :**

Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi esimese rea raviks.

### **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.

Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele. <sup>2</sup>

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

C67 Kusepõie pahaloomuline kasvaja

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

### 3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Eesti Vähiregistri andmetel<sup>7,11</sup> diagnoositi 2021. aastal 183 kusepõie kasvajate esmasjuhtu, kellest ~15% (27 patsienti) oli esmasdiagnoosil kaugmetastaasidega.

Eesti Vähiregister, 2021.a. andmed						
Esmasjuhte, mehed ja naised kokku	Kokku juhte	Lokaalne (%)	Piikondlike lümfisõlmede haaratus (%)	Naaberelundite hõlmatus (%)	Kaugmetastaasid (%)	Täpsustamata (%)
Juhte	183	102	3	25	27	26
Juhte levikugruppides		55.8%	1.6%	13.6%	14.7%	14.2%

Kaugmetastaasidega haigus on äärmiselt raske, 5-aasta elulemus on umbes 9%<sup>12</sup>.

Taotletud ravi vajab Eestis hinnanguliselt 45 patsienti.

## 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Otsingu märksõnadeks oli: ((urothelial cancer[Title/Abstract] AND (pembrolizumab[Title/Abstract])) AND (enfortumab vedotin[Title/Abstract])

Lisaks rakendati filtrina tingimust: Clinical Trial, Phase III.

Otsingu tulemusel leiti 1 kliinilise uuringu publikatsiooni, mis on antud taotluse aluseks.

Powles T, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38446675/>

### 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 lühiseloostus,

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga hinnati uuringus KEYNOTE-A39, avatud mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus, millesse kaasati 886 mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti.

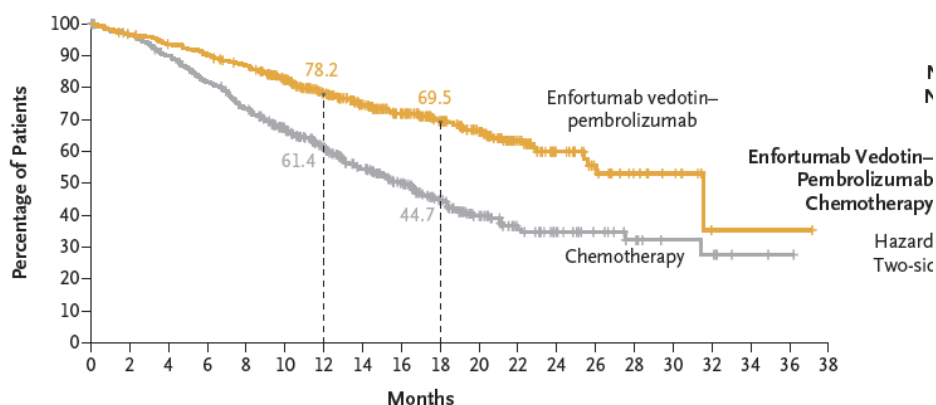
Uuringust välistati patsiendid, kellel oli immunosupressiooni vajav autoimmuunhaigus või muu meditsiiniline seisund; aktiivsed KNS metastaasid, olemasolev  $\geq 2$ . astme sensoorne või motoorne neuropaatia, või ravimata diabeet, mida määratleti kui A1C-hemoglobiini (HbA1c)  $\geq 8\%$  või HbA1c  $\geq$

<p><i>nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>7% koos kaasuvate diabeedi sümptomitega; pneumoniit või muud interstitsiaalse kopsuhaiguse vormid.</p> <p>Neoadjuvantset kemoterapiat saanud patsiendid või pärast tsüstektoomiat adjuvantset kemoterapiat saanud patsiendid kaasati uuringusse, kui retsidiiv oli ilmnenud &gt; 12 kuud pärast ravi lõpetamist.</p> <p>Patsiendid loeti mittesobivaks saama tsisplatiini, kui nad vastasid vähemalt ühele järgmistest kriteeriumitest: glomerulaarfiltratsiooni kiirus 30...59 ml/min, ECOG sooritusvõime staatus <math>\geq 2</math>, <math>\geq 2</math>. raskusastme kuulmiskaotus või NYHA III klassi südamepuudulikkus.</p> <p>Gemtsitabiini ja platiinipõhise kemoterapia harusse randomiseeritud patsientidel oli lubatud saada säilitavat immunoteraapiat.</p> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti tsisplatiinile sobivuse (sobiv või mittesobiv), PD-L1 ekspressiooni (CPS <math>\geq 10</math> või CPS <math>&lt; 10</math>, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit) ja maksametastaaside (esinesid või puudusid) järgi.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti (suhtega 1 : 1) pembrolizumab + envortumabvedotiin gruppi (kirjeldatud all punktis 4.2.2.) ja gemtsitabiini ja platiinipõhise keemiaravi (kirjeldatud all punktis 4.2.3.)</p> <p>886 uroteliaalse kartsinoomiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 69 aastat; 77% mehed; ning 67% euroopiidsest rassist. Üheksakümne viiel protsendil oli M1 haigus ja 5%-l M0 haigus. Seitsmekümne kolmel protsendil oli esmane kasvaja kuseteede alumises ja 27%-l ülemises osas. Viiekümne neljale protsendile sobis ravi tsisplatiiniga, 58%-l oli PD-L1 CPS <math>\geq 10</math> ja 72%-l olid vistseraalsed metastaasid, sh 22%-l maksa metastaasid. Kahekümnel protsendil oli normaalne neerufunktsioon ning vastavalt 37%-l, 41%-l ja 2%-l oli kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus. Üheksakümne seitsmel protsendil oli ECOG sooritusvõime staatus 0...1 ja 3%-l oli ECOG sooritusvõime staatus 2. Kaheksakümne viiel protsendil oli anamneesis transitooriline kartsinoom (transitional cell carcinoma, TCC), 2%-l oli TCC koos muu histoloogiaga ja 6%-l oli lamerakulise diferentseerumisega TCC. Kolmkümmend kaks protsenti gemtsitabiini ja platiinipõhise kemoterapia haru patsientidest said säilitavat immunoteraapiat.<sup>1,2</sup></p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Iga 21-päevase ravitsükli 1. päeval manustati 200 mg pembrolizumabi 30 minuti jooksul ning 1. ja 8. päeval manustati enfortumabvedotiini annuses 1,25 mg/kg.<sup>1,2</sup></p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Iga 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval manustati gemtsitabiini annuses 1000 mg/m<sup>2</sup> ja 1. päeval manustati vastavalt uuriva arsti valikule kas tsisplatiini annuses 70 mg/m<sup>2</sup> või karboplatiini (AUC 4,5 või 5 mg/ml/min vastavalt kohalikele ravijuhenditele).<sup>1,2</sup></p>

4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Ravi pembrolizumabi ja enfortumabvedotiiniga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel kinnitatud haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või pembrolizumabi puhul maksimaalselt 35 tsükli (kuni ligikaudu 2 aastat). Kasvaja staatust hinnati 18 kuu jooksul iga 9 nädala järel ja seejärel iga 12 nädala järel.<sup>1,2</sup></p> <p>Kooskõlas uuringupublikatsioonis<sup>1</sup> tooduga on siin esitatud andmete mediaan jälgimisaeg 17,2 kuud (data cut-off date 8.august 2023).</p>																																	
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	<p>Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdikud olid PFS, hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel, ja OS.<sup>1,2</sup></p>																																	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte<sup>2</sup> kohaselt oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,47 (OS HR 0,47; 95% UV 0,38–0,58; <math>p &lt; 0.00001</math>), mis tähendab, et <b>pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga ravirühmas oli patsientide suremuse risk 53% väiksem</b>, kui võrdlusrühmas (gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoterapiaga või ilma).</p> <p>progressioonivaba elulemuse riskitiheduse suhe 0,45 (PFS HR 0,45; 95% UV 0,38–0,54; <math>p &lt; 0.00001</math>), mis tähendab, et <b>pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga ravirühmas oli haiguse progressiooni risk 55% väiksem</b>, kui võrdlusrühmas (gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoterapiaga või ilma).</p> <p>Kokkuvõtlik andmetabel tooteinfolt<sup>2</sup>.</p> <table border="1" data-bbox="459 1249 1390 1794"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga n = 442</th> <th>Gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoterapiaga või ilma n = 444</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>OS</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>133 (30%)</td> <td>226 (51%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>31,5 (25,4; NR)</td> <td>16,1 (13,9; 18,3)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe* (95% CI)</td> <td colspan="2">0,47 (0,38; 0,58)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus<sup>†</sup></td> <td colspan="2">&lt; 0,00001</td> </tr> <tr> <td><b>PFS</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>223 (50%)</td> <td>307 (69%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>12,5 (10,4; 16,6)</td> <td>6,3 (6,2; 6,5)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe* (95% CI)</td> <td colspan="2">0,45 (0,38; 0,54)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus<sup>†</sup></td> <td colspan="2">&lt; 0,00001</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga n = 442	Gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoterapiaga või ilma n = 444	<b>OS</b>			Juhuga patsientide arv (%)	133 (30%)	226 (51%)	Mediaan kuudes (95% CI)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)	Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,47 (0,38; 0,58)		p-väärtus <sup>†</sup>	< 0,00001		<b>PFS</b>			Juhuga patsientide arv (%)	223 (50%)	307 (69%)	Mediaan kuudes (95% CI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)	Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,45 (0,38; 0,54)		p-väärtus <sup>†</sup>	< 0,00001	
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga n = 442	Gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoterapiaga või ilma n = 444																																
<b>OS</b>																																		
Juhuga patsientide arv (%)	133 (30%)	226 (51%)																																
Mediaan kuudes (95% CI)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)																																
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,47 (0,38; 0,58)																																	
p-väärtus <sup>†</sup>	< 0,00001																																	
<b>PFS</b>																																		
Juhuga patsientide arv (%)	223 (50%)	307 (69%)																																
Mediaan kuudes (95% CI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)																																
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,45 (0,38; 0,54)																																	
p-väärtus <sup>†</sup>	< 0,00001																																	

## Üldise elulemuse graafik uuringupublikatsioonist<sup>1</sup>.

### Overall Survival

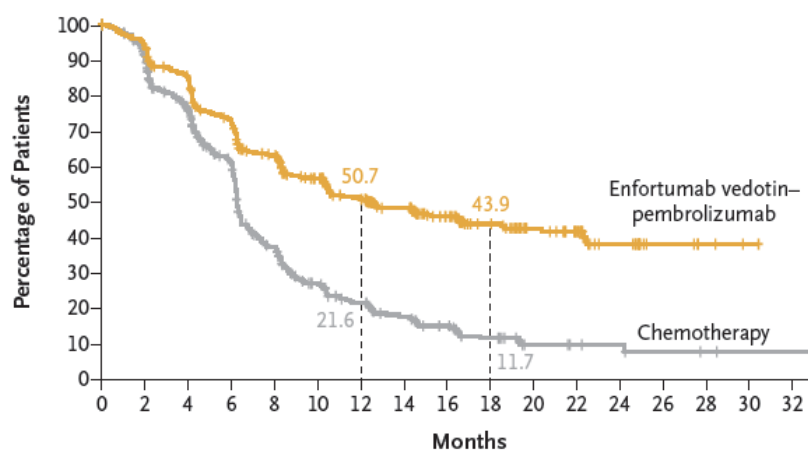


### No. at Risk

Enfortumab vedotin-pembrolizumab	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
Chemotherapy	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

## Progressioonivaba elulemuse graafik uuringupublikatsioonist<sup>1</sup>.

### A Progression-free Survival



### No. at Risk

Enfortumab vedotin-pembrolizumab	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1	
Chemotherapy	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1

Uuringupublikatsioonist<sup>1</sup> on täiendavalt välja toodud järgneva ravi osas, et uuringu ravikasutus oli kooskõlas kaasaegse raviga, mis sisaldab kõrget anti-PD-1 või anti-PD-L1 ravi määra 58,6% (260 patsienti 444st), sealhulgas avelumab kasutust 30,4% (135 patsienti 444st). Avelumab säilitusravi patsientide osakaal on kooskõlas reaalelu andmete publikatsioonidega, mis on näidanud selle määraks 20-40% patsientide hulgas kes on varem saanud plaatinal põhinevat keemiaravi.

Eestis on mainitust avelumab säilitusravi kättesaadav, aga 2 raviregimeeri anti-PD-1 või anti-PD-L1 mitte. Seda arvestades on uuringu võrdlusgrupi tulemused ilmselt mõnevõrra paremad kui Eesti standardravi tulemused täna ja oodatav kasu taotletud raviskeemist pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga mõnevõrra veel suurem kui uuringus demonstreeritud.

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teisesed tulemusnäitajad olid ORR ja DoR, hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel, ja aeg valu progressioonini (time to pain progression, TTPP).<sup>1,2</sup></p>																		
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Üldise ravivastuse määr pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga ravirühmas oli 68% ja võrdlusrühmas (gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoteraapiaga või ilma) 44%.</p> <p>Ravivastuse kestuse mediaan oli võrdlusrühmas (gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoteraapiaga või ilma) 7,0 kuud. Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga ravirühmas ravivastuse mediaani ei ole veel saavutatud.</p> <p>Põhiliste teiseste efektiivsusnäitajate koondtabel tooteinfolt<sup>2</sup>.</p> <table border="1" data-bbox="459 808 1398 1227"> <thead> <tr> <th data-bbox="459 808 842 1025">Tulemusnäitaja</th> <th data-bbox="852 808 1134 1025">Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga n = 442</th> <th data-bbox="1144 808 1398 1025">Gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoteraapiaga või ilma n = 444</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="459 1039 842 1070"><b>Objektiivne ravivastuse määr<sup>‡</sup></b></td> <td data-bbox="852 1039 1134 1070"></td> <td data-bbox="1144 1039 1398 1070"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1084 842 1115">ORR<sup>§</sup> % (95% CI)</td> <td data-bbox="852 1084 1134 1115">68% (63,1; 72,1)</td> <td data-bbox="1144 1084 1398 1115">44% (39,7; 49,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1128 842 1160">p-väärtus<sup>†</sup></td> <td colspan="2" data-bbox="852 1128 1398 1160">&lt; 0,00001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1173 842 1205"><b>Ravivastuse kestus</b></td> <td data-bbox="852 1173 1134 1205"></td> <td data-bbox="1144 1173 1398 1205"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1218 842 1249">Mediaan kuudes (vahemik)</td> <td data-bbox="852 1218 1134 1249">NR (2,0+; 28,3+)</td> <td data-bbox="1144 1218 1398 1249">7,0 (1,5+; 30,9+)</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga n = 442	Gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoteraapiaga või ilma n = 444	<b>Objektiivne ravivastuse määr<sup>‡</sup></b>			ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)	p-väärtus <sup>†</sup>	< 0,00001		<b>Ravivastuse kestus</b>			Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga n = 442	Gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoteraapiaga või ilma n = 444																	
<b>Objektiivne ravivastuse määr<sup>‡</sup></b>																			
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)																	
p-väärtus <sup>†</sup>	< 0,00001																		
<b>Ravivastuse kestus</b>																			
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)																	

### 4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta

#### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/  
esinemissagedus

tüsistuse

Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

Andmed uuringupublikatsiooni<sup>1</sup> alusel:

Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga ohutusprofiil oli sarnane kui varem täheldatud selle kombinatsiooni korral, uusi ohutussignaale ei täheldatud.

Taasesitame siinkohal ülevaatliku tabeli raviga seotud kõrvaltoimetest uuringupublikatsiooni<sup>1</sup> alusel.

**Table 3. Treatment-Related Adverse Events.\***

Adverse Event	Enfortumab Vedotin– Pembrolizumab (N = 440)		Chemotherapy (N = 433)	
	Any Grade	Grade $\geq 3$	Any Grade	Grade $\geq 3$
	<i>Number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	427 (97.0)	246 (55.9)	414 (95.6)	301 (69.5)
Peripheral sensory neuropathy	220 (50.0)	16 (3.6)	43 (9.9)	0
Pruritus	175 (39.8)	5 (1.1)	21 (4.8)	0
Alopecia	146 (33.2)	2 (0.5)	34 (7.9)	1 (0.2)
Maculopapular rash	144 (32.7)	34 (7.7)	14 (3.2)	0
Fatigue	129 (29.3)	13 (3.0)	156 (36.0)	18 (4.2)
Diarrhea	121 (27.5)	16 (3.6)	48 (11.1)	3 (0.7)
Decreased appetite	118 (26.8)	5 (1.1)	98 (22.6)	6 (1.4)
Nausea	89 (20.2)	5 (1.1)	168 (38.8)	12 (2.8)
Anemia	61 (13.9)	15 (3.4)	245 (56.6)	136 (31.4)
Hyperglycemia	48 (10.9)	22 (5.0)	3 (0.7)	0
Neutropenia	40 (9.1)	21 (4.8)	180 (41.6)	130 (30.0)
Neutrophil count decreased	16 (3.6)	11 (2.5)	54 (12.5)	39 (9.0)
Thrombocytopenia	15 (3.4)	2 (0.5)	148 (34.2)	84 (19.4)
Platelet count decreased	3 (0.7)	0	63 (14.5)	28 (6.5)

\* Included are treatment-related adverse events that occurred in at least 20% of the patients in either treatment group and treatment-related adverse events of grade 3 or higher that occurred in at least 5% of the patients in either treatment group. Treatment-related adverse events are those for which there is a reasonable possibility that they were caused by the trial treatment, as assessed by the investigator. This analysis included all the patients who had received any dose of the trial treatment.



Raviga seotud kõrvaltoimete osas (iga raskusaste) esinemissagedus oli järgmine:

- pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga ravirühmas:

perifeerne sensoorne neuropaatia	50%
sügelus	39,8%
alopeetsia	33,2%
makulopapulaarne lööve	32,7%
jõuetus	29,3%
kõhulahtisus	27,5%
söögiisu vähenemine	26,8%
iiveldamine	20,2%
aneemia	13,9%
hüperglükeemia	10,9%
neutropeenia	9,1%
neutrofiilide taseme vähenemine	3,6%
trombotsütopeenia	3,4%
vereliistakute arvu vähenemine	0,7%

- võrdlusrühmas:

aneemia	56,6%
neutropeenia	41,6%
iiveldamine	38,8%
jõuetus	36,0%
trombotsütopeenia	34,2%
söögiisu vähenemine	22,6%
vereliistakute arvu vähenemine	14,5%
neutrofiilide taseme vähenemine	12,5%
kõhulahtisus	11,1%
perifeerne sensoorne neuropaatia	9,9%
alopeetsia	7,9%
sügelus	4,8%
makulopapulaarne lööve	3,2%
hüperglükeemia	0,7%

Tooteinfo<sup>2</sup> toob taotletud ravi osas välja järgmist:

Üldiselt täheldati pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsiooni korral suuremat kõrvaltoimete esinemissagedust kui pembrolizumabi monoterapiat korral, mis on seotud enfortumabvedotiini osalusega ning kombinatsioonravi pikema kestusega.

Kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased nendega, mis esinesid pembrolizumabi või enfortumabvedotiini monoterapiat saanud patsientidel. Makulopapuloosse lööbe esinemissagedus oli kõigi raskusastmete puhul 36% (3. kuni 4. raskusaste: 10%), mis on suurem kui on täheldatud pembrolizumabi monoterapiaga.

Üldiselt oli kõrvaltoimete sagedus  $\geq 65$ -aastaste patsientide seas suurem kui  $< 65$ -aastastel, seda eeskätt tõsiste kõrvaltoimete

	(vastavalt 56,3% ja 35,3%) ja $\geq 3$ . raskusastme kõrvaltoimete puhul (vastavalt 80,3% ja 64,2%), mis sarnaneb kemoteraapia võrdlusravimi puhul täheldatuga.
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Vt. eelmine punkt.
Rasked kõrvaltoimed	<p>Kooskõlas uuringupublikatsioonis<sup>1</sup> ja tooteinfos esitatud infoga:</p> <p>Vaatamata pikemale ravi kestusele ravirühmas pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga oli selles grade 3 või kõrgema astmega raviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus (55,9%) madalam kui võrdlusrühmas (69,5%).</p> <p>Kõige sagedasemad spetsifitseeritud kõrvaltoimed (adverse events of special interest) tasemega grade 3 või kõrgem, mida on varem seostatud enfortumabvedotiiniga, olid nahareaktsioonid, perifeerne neuropaatia ja hüperglükeemia.</p> <p>Kõige sagedasemad spetsifitseeritud kõrvaltoimed (adverse events of special interest) tasemega grade 3 või kõrgem, mida on varem seostatud pembrolizumabiga, olid tõsised nahareaktsioonid, pneumoniit ja hepatiit.</p> <p>Kõrvaltoimete varajane avastamine proaktiivse sümptomite monitooringu ja haldamise abil on tähtis patsientide ravis antud ravikombinatsiooniga.</p>
Võimalikud tüsistused	Vt. eelmised punktid.
<p><b>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</b></p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><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), 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 <math>\leq 10</math> mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.</p> <p>Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud</p>	

3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral. <sup>2</sup>

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

Pole kohaldatav.

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenused (ravimiteenused)	351R Kusepõie- ja kuseteeade kasvaja kemoterapiakuur ja 423R Uroteliaalse kartsinoomi ravi avelumabiga, kahenädalane ravikuur	-

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 soovitude aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines  Bladder Cancer  Versioon 5.2024 <sup>3</sup>	2024	Taotletud raviskeem pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga on ravijuhises soovitatud kui eelistatud ravi ravinaiivsete kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalkvähiga patsientide raviks.	Kategooria 1 Eelistatud ravi
		Muud soovitatud raviskeemid (mis ei ole eelistatud ravi)  Tsisplatiinile sobilikud patsiendid: Gemtsitabiin-tsisplatiin järgneva avelumab säilitusraviga Nivolumab-gemtsitabiin-tsisplatiin järgneva nivolumab säilitusraviga  Tsisplatiinile sobimatud patsiendid: Gemtsitabiin-karboplatiin järgneva avelumab säilitusraviga.	Kategooria 1

ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma <sup>4</sup>	2024	Taotletud raviskeem pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga on ravijuhises soovitud standardravi ravinaiivsete kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalkvähiga patsientide raviks.	[I, A; MCBS 4] standardravi
		Kui pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga ei ole kättesaadav või on vastunäidustatud.  1) Tsisplatiinile sobilikud patsiendid: nivolumab–gemtsitabiin–tsiplatiin 2) Tsisplatiinile või karboplatiinile sobilikud patsiendid: gemtsitabiin-tsisplatiin gemtsitabiin-karboplatiin	1) [I, A; MCBS 2]  2) [I, A], [I, A]
ESMO-MCBS Scorecard <sup>5</sup>	2024	ESMO-MCBS väärtus on <b>4</b>	
<p><b>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</b>  <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude 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></p>			
<p>Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus efektiivne raviskeem : pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi esimese rea raviks.</p> <p>Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga on nii ESMO kui NCCN ravijuhistes soovitud eelistatud raviskeemina esimese rea raviks<sup>3,4</sup>.</p> <p>ESMO-MCBS <i>Scorecardi</i> hinnang mitte-kuratiivses staadiumis on 4.<sup>5</sup></p> <p>Taotletud raviskeem on registreerimisuuringus demonstreerinud</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• suremuse risk vähenemist 53% ja</li> <li>• progressiooni riski vähenemist 55%.</li> </ul> <p>Vaatamata pikemale ravi kestusele ravirühmas pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga oli selles grade 3 või kõrgema astmega raviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus (55,9%) madalam kui võrdlusrühmas (69,5%)<sup>1</sup>.</p>			

## 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 (pembrolisumab) 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.

KEYTRUDA manustamisel kombinatsioonravi osana koos enfortumabvedotiiniga tuleb KEYTRUDA manustada pärast enfortumabvedotiini, kui neid manustatakse samal päeval<sup>2</sup>.

Kui pembrolizumabi manustatakse kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga, tuleb enne ravi alustamist lugeda enfortumabvedotiini ravimi omaduste kokkuvõtet<sup>2</sup>.

## 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)*

Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis

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

Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.

### 7.3 Raviarve eriala

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

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

*7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks*

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

Konkreetsed juhiseid ei ole.

### 7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

*Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).*

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

*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.*

Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

### 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus pembrolisumabiga on Eestis olemas teistel näidustusel.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Pole kohaldatav
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Pole kohaldatav
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Pole kohaldatav
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 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijahu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	<p>Manustamine:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• iga 21-päevase tsükli 1. päeval 200 mg pembrolizumabi ning</li><li>• 1. ja 8. päeval enfortumabvedotiini annuses 1,25 mg/kg.</li></ul> <p>Kooskõlas Padcev tooteinfo<sup>12</sup> välja tooduga: Manustamisel kombinatsioonis pembrolizumabiga on enfortumabvedotiini soovitatav annus 1,25 mg/kg (patsientidel kehakaaluga <math>\geq 100</math> kg maksimaalselt kuni 125 mg), mida manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3-nädalase (21-päevane) tsükli 1. ja 8. päeval kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Pembrolizumabi soovitatav annus on kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Patsientidele tuleb manustada pembrolizumabi pärast enfortumabvedotiini, kui neid manustatakse samal päeval.</p>
--	--

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 <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	$45 * 50\% = 23$  (kuna uue raviskeemi soodustamisel toimub üleminek sellele järk-järgult, siis on esimene aasta arvestatud pool arvestuslikust patsiendipopulatsioonist.	Euroopa Raviameti hindamisaruandes <sup>6</sup> on toodud keskmine 3-nädalaste ravitsükli arv 13,7 (mediaan 12). <sup>6</sup>	Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3.  $23 * 13,7 = 315$ ravitsükli (kolmenädalast)  Kolmenädalases ravitsükli manustamine: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iga 21-päevase tsükli 1. päeval 200 mg pembrolizumabi ning</li> <li>• 1. ja 8. päeval enfortumabvedotii ni annuses 1,25 mg/kg.</li> </ul>
2. aasta	45 uut patsienti  (tulbas 9.2.3 on selguse huvides kajastatud keskmine ravi pikkus, mitte ravipikkus kalendriaastas. Ravipikkus kalendriaastas on raskelt defineeritav – kas patsiendid alustavad kõik jaanuaris või juulis ja kui pikk on ravi kestus kalendriaastas patsientidel, kes ei alusta jaanuaris ?)	Sama	Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3.  $45 * 13,7 = 617$ ravitsükli (kolmenädalast)
3. aasta	45 uut patsienti	Sama	Sama
4. aasta	45 uut patsienti	Sama	Sama

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

*Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.*

Eesti Vähiregistri 2021 aasta andmetel<sup>13</sup> diagnoositi 183 kusepõie kasvajate esmasjuhtu, kellest ~15% (27 patsienti) oli esmasdiagnoosil kaugmetastaasidega. Lisaks lisanduvad haiguse progresseerumise tõttu patsiendid, kelle haigus on algselt olnud diagnoositud II ja III staadiumis.

Eesti surma põhjuste registri andmetel oli kusepõie vähk (C67) aastatel 2019-2023 aastal keskmiselt 116 juhul surmapõhjuseks igal aastal<sup>7</sup>. Uroteliaalvähi osakaal põievähist on hinnanguliselt 90%<sup>14</sup>. Taotletud ravi vajavate isikute arvu prognoosi aluseks on võetud Eesti Vähiregistri andmed ja surma põhjuste registri andmed, mille põhjal arvestuslikult mingil hetkel IV staadiumi uroteliaalvähiga ravivajajaid on ligikaudu 105 patsienti aastas. Üldseisundi tõttu ravile sobivaid on nendest raviks ligikaudu 40-45%<sup>8,9</sup>, see on keskmiselt 42-48 patsienti.

### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.

## 10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

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>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Arsti korduv vastuvõtt, 3004 Vereanalüüsid: 66101; 66102; 66107 x 2; 66112; 66202
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>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Arsti korduv vastuvõtt, 3004 Vereanalüüsid: 66101; 66102; 66107 x 2; 66112; 66202
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning</i>	Asendaks olemasolevaid koode:  351R Kusepõie- ja kuseteede kasvajate kemoterapiakuur ja 423R Uroteliaalse kartsinoomi



<i>selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	ravi avelumabiga, kahe nädalane ravikuur.
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?	Ei ole tegu uute ravijuhtudega.
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.	Ei
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.	Ei
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral? Kas töövõimetuslehel taotletava teenuse kestuse osas on publikatsioonid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?	Kaudselt hinnates omab kindlasti positiivset mõju – pembrolizumab ravivastuse pikkus on pikk - haiguse progressiooni olulise edasi lükkamise või vältimisega paraneb elukvaliteet, säilib töövõime.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Me ei ole täna võimelised seda arvutama.

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavate tehnoloogia 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 väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

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

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

Kulutõhususe analüüsi esitab Merck Sharp & Dohme OÜ.

Andres Mürsepp,

Merck Sharp & Dohme OÜ

A.H, Tammsaare tee 47,

Tallinn 11316

email: andres.muursepp@msd.com

tel : [REDACTED]

Pembrolizumab ja enfortumabvedotiini müügiloahoidjad on eraldiseisvad sõltumatud firmad. Palume hinnastuse osas ühendust võtta kahe müügiloahoidjaga eraldi ja otse.

Enfortumabvedotiini müügiloahoidja kontakt tooteinfo alusel<sup>12</sup> on:

**Eesti**

**Astellas Pharma d.o.o.**

**Tel: +372 6 056 014**

#### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse Merck Sharp & Dohme poolt.

Pembrolizumab ja enfortumabvedotiini müügiloahoidjad on eraldiseisvad sõltumatud firmad. Palume hinnastuse osas ühendust võtta kahe müügiloahoidjaga eraldi ja otse.

Enfortumabvedotiini müügiloahoidja kontakt tooteinfo alusel<sup>12</sup> on:

**Eesti**

**Astellas Pharma d.o.o.**

**Tel: +372 6 056 014**

#### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus“ 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“

<sup>9</sup> Kättesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoekonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf)

<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 määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Näidustus on registreeritud 2024.a. sügisel ja teiste asutuste hinnangud ei ole veel kättesaadavad.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Ei ole kohaldatav.		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
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>	Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida / välja kirjutada ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
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>	Puudub.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse	Jah

kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	
<b>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</b> <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
-	

### 13. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:*

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

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

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

1. Powles T, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38446675/>
2. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf)
3. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines  
Bladder Cancer  
Version 5.2024 — October 28, 2024  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)
4. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma  
Ann Oncol. 2024;35(6):485-490.  
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-genitourinary-cancers/clinical-practice-guideline-bladder-cancer/eupdate-advanced-urothelial-carcinoma-treatment-recommendations>
5. ESMO-MCBS Scorecard taotluse aluseks olevale uuringule EV-302/KN-A39  
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-433-1>
6. Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne taotletud näidustusele.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
7. Surmaregister.  
[https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_01Rahvastik\\_\\_04Surmad/SD21.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__04Surmad/SD21.px/)
8. Niegisch G, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in metastatic urothelial carcinoma: a German retrospective real-world analysis. Future Oncol. 2024;20(19):1351-

1366. doi: 10.2217/fon-2023-1065.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fon-2023-1065#summary-abstract>

9. Bilen MA, et al. Clinical and Economic Outcomes in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-Line Systemic Treatment (the IMPACT UC I Study). *Oncologist*. 2023 Sep 7;28(9):790-798. doi: 10.1093/oncolo/oyad174.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37432283/>
10. Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Leif E, Mändla T, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2024.  
<https://www.tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2021-elulemus-2017-2021-ja-soeluuringul-avastatud-vahijuhud>
11. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Bladder Cancer 2022. 2024 [23 Apr 2024]; Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
12. Padcev (enfortumabvedotiin) tooteinfo  
[https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/padcev-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/padcev-epar-product-information_et.pdf)
13. Vähiregister. <https://www.tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2021-elulemus-2017-2021-ja-soeluuringul-avastatud-vahijuhud>
14. Powles T, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021  
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-genitourinary-cancers/clinical-practice-guideline-bladder-cancer>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Andres Müürsepp</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme</i>