

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>	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	Kristiina Ojamaa
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	█
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Kristiina.ojamaa@kliinikum.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Taotluse eesmärgiks on täiendada olemasolevat emakakaelavähi ravi koodi „Emakakaelakasvaja ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur 419R“.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis radiokemoterapiaga III...IVA staadiumi lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi raviks täiskasvanutel.
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)	

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

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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus efektiivne raviskeem :

Pembrolizumab kombinatsioonis radiokemoteraapiaga (sh.väliskiiritusravi ja brahhüteraapia) III...IVA staadiumi lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi raviks täiskasvanutel.

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 radiokemoteraapiaga (väliskiiritusravi, millele järgneb brahhüteraapia) on näidustatud FIGO 2014 III...IVA staadiumis lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kes ei ole eelnevat saanud radikaalset ravi.³

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

C53.0 – emakakaela sisekaela pahaloomuline kasvaja
C53.1 – emakakaela väliskaela pahaloomuline

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 ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

	<i>kasvaja C53.8 – emakakaela kattuvate osade pahaloomuline kasvaja</i>
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus	
<i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Emakakaelavähki diagnoositakse Eestis keskmiselt 170 uut juhtu aastas (Ojamaa et al 2018)⁴. 2019. aastal diagnoositi 161 esmast emakakaelavähi juhtu (Mägi et al. 2022)⁵. 35% juhtudest avastatakse kasvaja varajases, I staadiumis, mil haiguse retsidiveerumise risk on madal (5-10%). 37% juhtudest diagnoositakse II ja III staadiumis, mil 5-aasta jooksul, peale tervistava eesmärgiga ravi, retsidiveeruvad keskmiselt 30% juhtudest. Ligi 20% juhtudest diagnoositakse juba IV staadiumis.</p>	
<p>Emakakaelavähki on 12-14 aastaste tüdrukute vaksineerimise ja 30-65 aastaste naiste sõeluuringutel osalemisega võimalik ennetada. Emakakaelavähki põhjustab kuni 99% juhtudest HPV (<i>human papilloma virus</i>), peamiselt alatüübid 16 ja 18. Viirus muundab aja jooksul emakakaela rakke ning suured raku muutused viivad vähi tekkeni. Vähieelseid rakumuutusi on võimalik sõeluuringuga tuvastada ning raviga vähki haigestumist vältida. Emakakaelavähil eristatakse üldiselt kahte morfoloogilist alatüüpi – lamerakulised vähid (80% juhtudest) ja adenokartsinoomid (15% juhtudest). Mõlema kasvaja alatüübi teket seostatakse HPV-ga.</p>	
<p>Eestis on emakakaelavähi haigestumus kõrge ning selle põhjuseks võib olla sõeluuringute madal sihtgrupi haaratus ning uute vähijuhtude seas II-IV staadiumi suur osakaal. 66% esmasjuhtudest Eestis on 40-69-aastased naised⁴.</p>	
<p>Varajases staadiumis emakakaelavähil sümptomid puuduvad. Hilisemas staadiumis esineb menstruaaltsüklihäireid, vaginalseid verejookse, valu vaagnas, vaagna põletikke, sooletupe-kusepõie fistleid, metastaasidest põhjustatud sümptomaatikat.</p>	
<p>Emakakaelavähi üldine 5-aasta suhteline elulemus Eestis on 68%. Varajases staadiumis emakakaelavähk on ravitav, 5- aasta suhteline elulemus ulatub erinevate andmete alusel üle 95%-i. III ja IV staadiumi emakaelvähi prognoos on halb, 5-aasta suhteline elulemus on keskmiselt 32-35% III staadiumi korral ning vaid 15%-16% IVA ja IVB staadiumite korral⁶.</p>	
<p>Taotletud raviskeemiks näidustatud patsiendipopulatsioon: FIGO 2014 alusel III...IVA staadiumid. Lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi prognoos elule on tagasihoidlik – registreerimisuuringu publikatsiooni² kohaselt progresseerub kahe aasta jooksul radiokemoterapia korral umbes 43% patsientidest, sureb 22%.</p>	
<p>Varajases staadiumis on emakakaelavähi ravi kirurgiline, fertiilsuse säilitamine on osadel juhtudel võimalik. II-IVA staadiumi korral on raviks kombineeritud kiiritus- ja keemiaravi. IVB staadiumi ja haiguse retsidiveerumisel/metastaseerumisel on ravivalikuks palliatiivne onkopsüstiifiline süsteemravi.</p>	
<p>Kuni aprillini 2022 oli Eestis kasutuses I rea palliatiivse süsteemravina platinapreparaati ja taksaani sisaldav raviskeem, millele lisandus aprillist 2022 bevatsizumab. Jaanuarist 2024 lisandus metastaatilise kasvaja palliatiivse süsteemravi valikusse pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga koos bevatsizumabiga või ilma täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib biomarkerit PD-L1 skooriga ≥ 1.</p>	
<p>II raviliinis, platinapreparaadi järgselt progresseerunud kasvaja puhul kasutatakse erinevaid keemiaravimeid, kuid nende efektiivsus on madal⁷.</p>	
<p>Antud taotlus, pembrolizumab kombinatsioonis radiokemoterapiaga lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi raviks parandab üldelulemust ja progressioonivaba elulemust lokaalselt kaugelearenenud III-IVA emakakaelavähiga patsientidel.</p>	

Kombineeritud ravi radiokemoteraapiat ja süsteemravi koos pembrolizumabiga vajab Eestis hinnanguliselt 30 patsienti aastas.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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).

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „Pembrolizumab for Locally Advanced Cervical Cancer“, valikukriteeriumiks oli faas III kliiniline uuring.

Otsingu tulemusel leiti 2 kliinilise uuringu publikatsiooni, millest käsitleme antud taotluse valguses mõlemad:

[Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer \(ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18\): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial.](#)

Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, Acevedo A, Sukhin V, Cloven N, Pereira de Santana Gomes AJ, Contreras Mejía F, Reiss A, Ayhan A, Lee JY, Saevets V, Zagouri F, Gilbert L, Sehouli J, Tharavichitkul E, Lindemann K, Lazzari R, Chang CL, Lampé R, Zhu H, Oaknin A, Christiaens M, Polterauer S, Usami T, Li K, Yamada K, Toker S, Keefe SM, Pignata S, Duska LR; ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators. *Lancet*. 2024 Apr 6;403(10434):1341-1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38521086

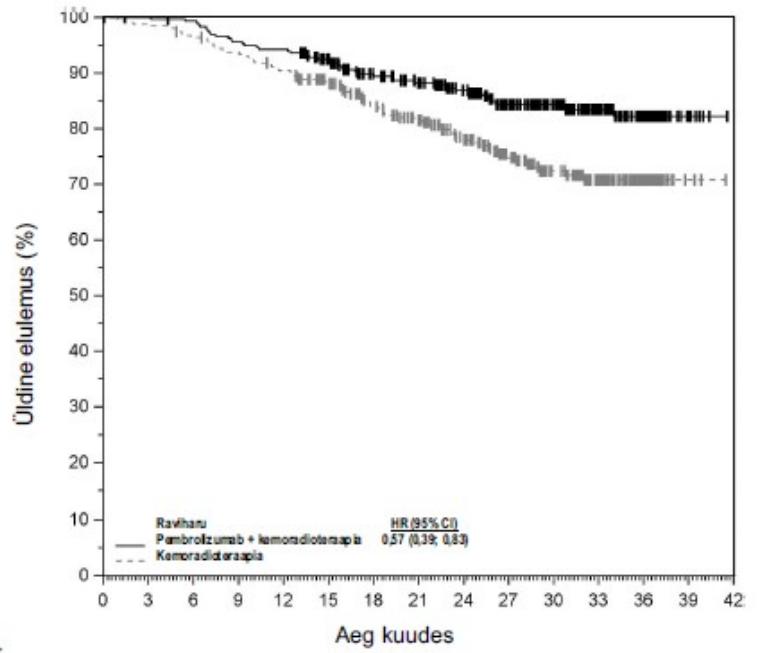
[Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer \(ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18\): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.](#)

Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, Acevedo A, Cvek J, Randall L, Pereira de Santana Gomes AJ, Contreras Mejía F, Helpman L, Akilli H, Lee JY, Saevets V, Zagouri F, Gilbert L, Sehouli J, Tharavichitkul E, Lindemann K, Colombo N, Chang CL, Bednarikova M, Zhu H, Oaknin A, Christiaens M, Petru E, Usami T, Liu P, Yamada K, Toker S, Keefe SM, Pignata S, Duska LR; ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators. *Lancet*. 2024 Oct 5;404(10460):1321-1332. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7. Epub 2024 Sep 14. PMID: 39288779

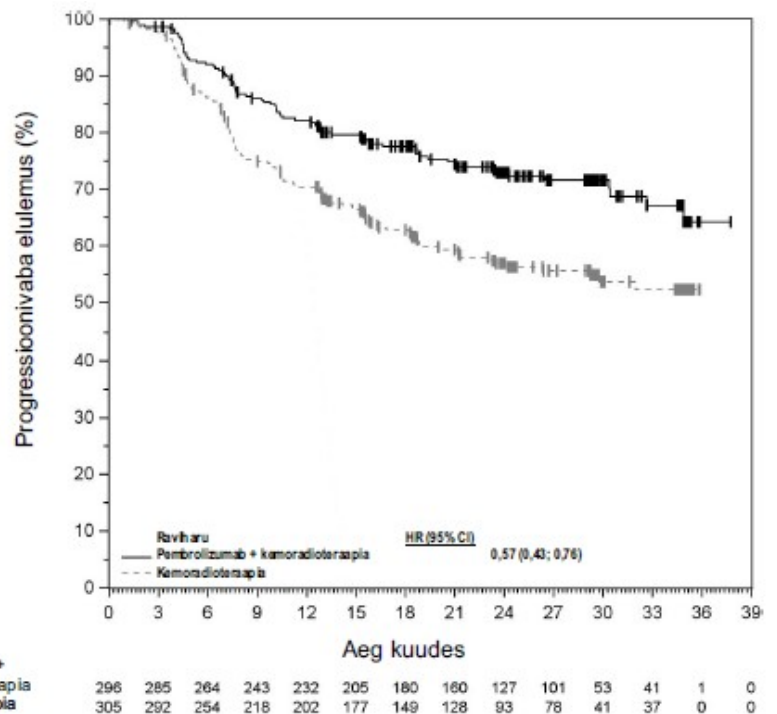
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis tsisplatiini ning väliskiiritusravi (<i>external beam radiation therapy</i>, EBRT) ja sellele järgneva brahhüteraapiaga (<i>brachytherapy</i>, BT) hinnati uuringus KEYNOTE-A18, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 1060-1 lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähiga patsiendil, kes ei olnud varem saanud emakakaelavähi raviks radikaalset kirurgilist, kiiritus- ega süsteemset ravi. 601 patsiendil oli FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) 2014 III...IVA staadiumi kasvaja (kasvaja haarab tupe alumist osa koos levikuga väikevaagna külgeina või ilma; või hüdronefroos/mittefunktsioneeriv neer; või levik kõrvalasuvatesse vaagnaalunditesse) kas koos lümfisõlmedesse levinud haigusega või ilma.^{1,2,3}</p> <p>Uuringusse oli kaasatud lisaks ka 459 patsienti, kellel oli FIGO 2014 IB2...IIB staadiumi kasvaja koos lümfisõlmedesse levinud haigusega, kuid IB2-IIB patsiente antud taotlus ei käsitle kuna neile puudub antud ravi suhtes näidustus.³</p> <p>Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne kasvajaravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasisid immunosupressiooni.</p> <p>Uuringusse KEYNOTE-A18 kaasatud FIGO 2014 III...IVA staadiumi haigusega 601 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 51 aastat (vahemik: 22 kuni 87), 16% vanuses 65 või enam aastat; 36% valgenahalised, 1% mustanahalised, 34% asiaadid, 38% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 68%-l ECOG sooritusvõime staatus 0 ja 32%-l ECOG sooritusvõime staatus 1; 93%-l CPS \geq 1; 71%-l oli väikevaagna ja/või paraaortaalse lümfisõlme(de) leid, 29%-l ei esinenud väikevaagna ega paraaortaalseid lümfisõlmi, 86% said IMRT või VMAT EBRT ravi, 90% \geq 70 Gy (EQD2). Kaheksakümne neljal protsendil oli lamerakuline kartsinoom ja 16%-l mittelamerakuline histoloogia.^{1,2,3}</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Pembrolizumab 200 mg i.v. iga 3 nädala järel (5 tsükli) samaaegselt tsisplatiiniga annuses 40 mg/m² i.v. üks kord nädalas (5 tsükli, valikuliselt võib manustada kuuenda infusiooni vastavalt kohalikule ravipraktikale) ja radioterapia (väliskiiritusravi ja seejärel õõnesisene kiiritusravi), millele järgneb pembrolizumab 400 mg i.v. iga 6 nädala järel (15 tsükli).^{1,2,3}</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo i.v. iga 3 nädala järel (5 tsükli) samaaegselt tsisplatiiniga annuses 40 mg/m² i.v. üks kord nädalas (5 tsükli, valikuliselt võis manustada kuuenda infusiooni vastavalt kohalikule ravipraktikale) ja radioterapia (EBRT ja seejärel BT), millele järgnes platseebo i.v. iga 6 nädala järel (15 tsükli).^{1,2,3}</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Ravi jätkati kuni uurija poolt RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või kuni</p>

	<p>maksimaalselt 24 kuud. ^{1,2,3}</p> <p>Kooskõlas uuringupublikatsioonis³ tooduga oli uuringu teise vaheanalüüsi mediaan jälgimisaeg (data cutoff Jan 8, 2024) 29, 9 kuud.</p>																											
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid progresioonivaba elulemus (PFS) (uurija hinnang RECIST v1.1 alusel või histopatoloogiliselt kinnitatud) ja üldine elulemus (OS). ^{1,,2,3}</p>																											
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte² kohaselt oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,57 (0,43; 0,76), mis tähendab, et pembrolizumab pluss kemoradioterapiaga ravirühmas oli patsientide suremuse risk väiksem 43%, võrreldes kemoradioterapia ravirühmaga. Lisaks progressioonivaba elulemuse riskitiheduse suhe oli 0,57 (0,39; 0,83), mis tähendab, et pembrolizumab pluss kemoradioterapia ravirühmas oli patsientide haiguse progressiooni risk väiksem 43% võrreldes kemoradioterapia ravirühmaga. ^{1,2,3}</p> <table border="1" data-bbox="566 898 1461 1281"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel ja 400 mg iga 6 nädala järel koos kemoradioterapiaga n = 296</th> <th>Platseebo koos kemoterapiaga n = 305</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">OS</td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>43 (15%)</td> <td>73 (24%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>NR (NR; NR)</td> <td>NR (NR; NR)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe* (95% CI)</td> <td colspan="2">0,57 (0,39; 0,83)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">PFS uurija hinnangul</td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>79 (27%)</td> <td>125 (41%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>NR (NR; NR)</td> <td>NR (26,3; NR)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe* (95% CI)</td> <td colspan="2">0,57 (0,43; 0,76)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil NR = ei saanud</p> <p>Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-A18 FIGO 2014 III...IVA staadiumi emakakaelavähiga patsientidel:</p>	Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel ja 400 mg iga 6 nädala järel koos kemoradioterapiaga n = 296	Platseebo koos kemoterapiaga n = 305	OS			Juhuga patsientide arv (%)	43 (15%)	73 (24%)	Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,39; 0,83)		PFS uurija hinnangul			Juhuga patsientide arv (%)	79 (27%)	125 (41%)	Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (26,3; NR)	Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel ja 400 mg iga 6 nädala järel koos kemoradioterapiaga n = 296	Platseebo koos kemoterapiaga n = 305																										
OS																												
Juhuga patsientide arv (%)	43 (15%)	73 (24%)																										
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)																										
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,39; 0,83)																											
PFS uurija hinnangul																												
Juhuga patsientide arv (%)	79 (27%)	125 (41%)																										
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (26,3; NR)																										
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)																											



Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-A18 FIGO 2014 III...IVA staadiumi emakakaevähiga patsientidel:



	Kokkuvõttes: pembrolizumab koos radiokemoteraapiaga ravirühmas täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu nii üldisele elulemusele kui ka progressioonivabale elulemusele lokaalselt kauglearenenud emakakaelavähiga patsientidel. ^{1,2,3}
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõõdikud olid progressioonivaba elulemus hinnatuna RECIST 1.1 alusel, 24 kuu üld- ja progressioonivaba elulemus, üld- ja progressioonivaba elulemus PD-L1 staatuse järgi, aeg randomiseerimisest järgmise haiguse progresseerumiseni peale järgmise ravirea alustamist, üldine ravivastuse määr (ORR), 12 nädala täieliku ravivastuse määr, patsiendi poolset raporteeritud tulemusi (<i>patient reported outcomes</i>), ohutus ja 36 kuu üldelulemus. ^{1,2,3}
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Vastavalt publitseeritud ^{1,2,3} andmetele on sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõõdikute näitajad raporteeritud ainult kogu uuritava populatsiooni kohta, mitte aga eraldi III ja IVA staadiumite kohta, mis on aga näidustatud populatsiooni aluseks. Kogu populatsiooni raporteeritud andmed on aga järgmised: üldelulemuse riskitiheduse suhe PD-L1 positiivsetel oli 0,66 (n=1000) ja 1.06 väga väikesel grupil PD-L1 negatiivsetel (n=50) ja progressioonivaba elulemuse riskitiheduse suhe 0,69 (95% CI 0,56–0,85) PD-L1 positiivsetel ja 0,57 (0,19–1,71) PD-L1 negatiivsetel patsientidel. Üldine ravivastuse määr (ORR) oli 87% pembrolizumab-radiokemoteraapia grupis vs 84% ilma pembrolizumabita ravigrupis. 36 kuu üldelulemus oli 86,8% (95% CI 83,1–89,7) pembrolizumab-radiokemoteraapia ravigrupis vs 79,0% (74,6–82,8) platseebo-radiokemoteraapia grupis.

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 tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte ³ kohaselt: Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis kemoteraapiaga või radiokemoteraapiaga on hinnatud kliinilistes uuringutes 6093-l erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil, kes said pembrolizumabi annuses 200 mg, 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedamad kõrvaltoimed aneemia (53%), iiveldus (52%),

<p>kõhulahtisus (36%), väsimus (35%), kõhukinnisus (32%), oksendamine (28%), neutrofiilide arvu vähenemine (28%) ja vähenenud söögiisu (27%).</p> <p>Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga ravitud patsientidel* tabelina (osaline väljavõte tooteinfo³ tabelist 2):</p>	
Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kemoradioterapiaga	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	-
Sage	Pneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia,
Sage	febrilne neutropeenia, lümfopenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Sage	infusioonireaktsioon ^a
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	hüpotüreos ^b
Sage	neerupealiste puudulikkus ^c , türeoidiit ^d , hüpertüreos ^e
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine
Sage	hüponatreemia, hüpokaltseemia
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	unetus
Sage	-
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus
Sage	Letargia, düsgeusia
Silma kahjustused	
Sage	silmade kuivus
Südame häired	
Sage	südamearütmia [†] (kaasa arvatud kodade virvendus)
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	-
Sage	hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit ^p
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu ^q , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Sage	koliit ^r , suu kuivus, gastriit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	hepatiit ^u
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	alopeetsia, kihelus ^w , lööve ^x ,
Sage	rasked nahareaktsioonid ^y , erüteem, dermatiit, kuiv nahk, ekseem, akneformne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	

	Väga sage	lihaste ja luustiku valu ^{bb} , liigesevalu,	
	Sage	valu jäsemetes, artriit ^{dd} , müosiit ^{cc}	
	Neerude ja kuseteede häired		
	Sage	äge neerupuudulikkus	
	Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem ^{gg} , püreeksia	
	Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad	
	Uuringud		
	Väga sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	
	Sage	alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, 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.		
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Vt eelnevat lõiku.		
Masked kõrvaltoimed	Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus emakakaelavähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma või kombinatsioonis radiokemoterapiaga) puhul 77% ja kemoterapia (koos bevatsizumabiga või ilma või ainult radiokemoterapia) puhul 71%. ³		
Võimalikud tüsistused			
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</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>Antud ravimkombinatsiooni korral võivad kõrvaltoimed esineda nii traditsioonilisest keemia- ja kiiritusravist kui immuunravist (pembrolizumabist).</p> <p>Keemia- ja kiiritusravi kombineerimisel pembrolizumabiga on peamisteks kõrvaltoimeteks aneemia, iiveldus, väsimus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, neutrofiilide arvu langus ja vähenenud söögiisu lähtudes uuringust KEYNOTE-A18.</p> <p>Aneemia ravi toimub vastavalt aneemia tekkepõhjusele. Suurema raskusastme korral ja sümptomaatiliste patsientide korral võib olla vajalik erütromassi ülekannete tegemine.</p> <p>Iivelduse ja oksendamise puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon).</p> <p>Väsimuse korral eriravi puudub.</p> <p>Kõhulahtisuse korral on esmavalikuks loperamiid ja piisav vedeliku tarbimine. Kõhulahtisuse tekkepõhjused võivad radiokemoterapia ja immuunravi korral olla kombineeritud.</p> <p>Kõhukinnisuse korral on olulisel kohal öde-nõustaja konsultatsioon toitumise nõustamise ja käsimüügiravimite kasutamise osas.</p>			

Neutrofiilide arvu languse korral olenevalt raskusastmest kasuatakse keemiaravi doosi vähendamist, keemiaravi infusiooni edasilükkamist või ära jätmist. Neutrofiilide arvu tõstmiseks kasutatakse filgrastimi süsteid, tervisekassa teenuse kood 304R -1 süste.

Kõrvaltoimete ilmnemisel pembrolizumabi doosi ei vähendata.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete spekter on erinev ning võib vajada erinevate spetsialistide kaasamist.

Endokrinopaatiate korral on 2.-4. astme kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi korraldatud koostöös endokrinoloogiga.

Hüpotüreooosi korral on vajalik kilpnäärmehormoonide asendus, milleks on L-Thyroxini manustamine. Kerge kuni mõõduka hüpertüreooosi korral on esmavalikuks jälgimine ja sümptomaatiline ravi. Neerupeatiliste puudulikkuse korral on vajalik asendusravi hüdrokortisooniga.

Olenevalt teistest immuunraviga seotud kõrvaltoimetest ja raskusastmest, tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata, manustada lisaks kortikosteroidide või ravi katkestada. Eestis kasutatakse immuunravist tingitud kõrvaltoimete käsitlemiseks rahvusvahelisi ravijuhendeid.⁸

Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid kortikosteroidide, 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.

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.

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 korral.³

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Pole kohaldatav.

5. Tõendus põhise 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 <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>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenused	326R Emakakaela kasvaja	

(ravimiteenused)		kemoteraapiakuur (Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu. Paragrahv 63 lõige 14 (1)).	
2.			
3.			
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituselisele aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 4.2024 Cervical Cancer ⁷	2024	Esmane ravi : - Pembrolizumabi võib lisada radiokemoteraapiale ainult FIGO 2014 III-IVA staadiumiga patsientidele	
		- Vaagna väliskiiritusravi + platinapreparaati-sisaldav keemiaravi (tsisplatiin või kaboplatiin viimase talumatuse korral) + brachüteraapia	kattegoria 1
2.Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ⁹ ESMO juhised ei uuendata iga aasta. Viimane e -update on pärit aastast 2020	2017	Juhis on koostatud enne taotletud näidustuse registreerimist.	
		Radiokemoteraapia on olnud standardravi IB2–IVA haigusega patientidel üle kahe dekaadi.	
ESMO-MCBS Scorecard ¹⁰	2024	ESMO-MCBS Scorecard on A	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><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>			
Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi-pembrolizumab kombinatsioonis			

radiokemoteraapiaga (sh.väliskiiritusravi ja brahhüteraapia) III...IVA staadiumiga lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähiga patsientide raviks.

Pembrolizumab kombinatsioonis radiokemoteraapiaga näidustus on soovitatud kasutada esimese rea raviks NCCN 2024 ravijuhiste järgi, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2 ja ESMO-MCBS *Scorecardi* hinnang kuratiivse eesmärgina on A.^{9,10}

KEYNOTE-A18 uuringu põhjal raporteeriti pembrolizumabi ja radiokemoteraapia kombinatsiooni tulemusi võrreldes radiokemoteraapiaga lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähiga patsientidel. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid üldise elulemuse määr (OS) ja progressioonivaba elulemuse määr (PFS). Uuringu teise vaheanalüüsi tulemusi presenteeriti mediaan jälgimisperioodiga 29,9 kuud. Nii suuremuse kui ka haiguse progressiooni risk vähenes 43 % pembrolizumab kombinatsioonravi rühmas kemoradioteraapiaga vs kemoradioteraapia ravirühmaga.^{2,3}

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus emakakaelavähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoteraapia koos bevatsizumabiga või ilma või kombinatsioonis radiokemoteraapiaga) puhul 77% ja kemoteraapia (koos bevatsizumabiga või ilma või ainult radiokemoteraapia) puhul 71%,^{2,3}

Pembrolizumabi soovitatav annus kombinatsioonravi osana on 200 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni või kuni 2 aastat^{2,3}.

Ravi kombineeritult radiokemoteraapia ja pembrolizumabiga vajab Eestis hinnanguliselt 30 patsienti aastas.

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.

Pembrolizumabi infusioon valmistatakse ette tsentraalse tsüstostaatikumide lahustamiskeskuse poolt farmatseutide ja proviisori poolt.

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, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).

Teenust võib osutada onkoloog (keemia- ja kiiritusravi tähenduses), ravimit võib manustada tsüstostaatikumide manustamiseks väljaõppe saanud õde.

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 <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
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>	Konkreetsed juhiseid ei ole.
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). Raviprotseduuri vivad läbi tsütostaatikumide manustamise kohta 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 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	Pole kohaldatav

kodeeritud	
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 ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	<p>Pembrolizumabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.</p> <p>Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (ja kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi).</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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	15 (eeldame, et esimesel aastal saab ravi pool võimalikust patsiendipopulatsioonist)	Euroopa Ravimiameti hindamisaruandes ⁹ (table 54) on toodud keskmine pembrolizumab ravitsükli arv 11,59 (mediaan 11,0).	Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. 15*11,59=174
2. aasta	30	Sama	Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. 30*11,59=348
3. aasta	30	Sama	Sama
4. aasta	30	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.

Kombineeritud ravi radiokemoteraapia ja pembrolizumabiga vajab Eestis hinnanguliselt 30 patsienti aastas.

Vähiregistri andmetel on FIGO 2014 III-IVA staadiumiga emakakaelavähiga patsiente ühes aastas keskmiselt 50. Tooteomaduste kokkuvõttel on lisaklauslina näidustuse juures: „näidustatud patsientidel, kes ei ole saanud eelnevat radikaalset ravi“³. Hinnanguliselt on selliste patsientide osakaal, kes ei ole saanud eelnevat radikaalset ravi (s.o. kirurgilist, kiiritusravi või süsteemravi) eelduslikult 60% (Kantar Health statistika, publitseerimata).

50 patsienti * 60% = 30 patsienti aastas

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse,

<i>st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>		
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.
AS Ida-Tallinna Keskaigla	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 töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Arsti korduv vastuvõtt, 3004 Vereanalüüsid: 66101, 66102, 66106, 66107 x 2, 66112, 66202, 66706 x 3.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419, Arsti korduv vastuvõtt, 3004 Vereanalüüsid: 66101, 66102, 66106, 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 selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Taotletav teenus ei asenda olemasolevaid teenuskoode.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	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> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul</i>	Ei

<p>annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</p> <p>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	Ei
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	<p>Kaudselt hinnates omab positiivset mõju – pembrolizumabi ravi ravivastuse aeg on pikk - haiguse progressiooni olulise edasi lükkamise või vältimisega paraneb elukvaliteet, säilib töövõime.</p> <p>Töövõimetuse osas ei ole publitseeritud teaduskirjandust. Taotletava raviviisi korral on alternatiivse raviviisiga võrreldes vajalik infusioonravi protseduuril käia 2 aasta jooksul.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	Me ei ole täna võimelised seda arvutama.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

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

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

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

Andres Mürsepp,
 Merck Sharp & Dohme OÜ
 A.H,Tammsaare tee 47,
 Tallinn 11316
 email: andres_muursepp@msd.com
 tel : ■

<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte</p> <p><i>Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
<p>Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.</p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes</p> <p><i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
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 lisaku. 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. kolmandas kvartalis ja teiste asutuste hinnangud ei ole veel kättesaadavad.		
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p>Ei ole kohaldatav.</p>		

⁸ 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“

⁹ Kättesaadav:

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

--

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>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></p>	<p>Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida / välja kirjutada ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p>
<p>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></p>	<p>Puudub.</p>
<p>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></p>	<p>Ei ole kohaldatav.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Jah</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	

13. Kasutatud kirjandus
<p><i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt: Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid. Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598. Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberikandjal koopiad.</i></p>

1. Lorusso et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2024 Apr 6;403(10434):1341-1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38521086 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38521086/>
2. Lorusso et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024 Oct 5;404(10460):1321-1332. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7. Epub 2024 Sep 14. PMID: 39288779 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39288779/>
3. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo. https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
4. Ojamaa K, Innos K, Baburin A et al. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. *BMC Cancer* 2018; 18:1075. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5006-1>
5. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L et al. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015-2019. Tervise Arengu Instituut 2022. Saadaval: https://tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf
6. Canadian Cancer Society. Survival Statistics for Cervical Cancer. Saadaval: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/cervical/prognosis-and-survival/survival-statistics>. Vaadatud 27.11.2024
7. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 4.2024 Cervical Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
8. Bryan J et al. Management of Immune-Related Adverse Events Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.01440>
9. Published in 2017 – *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv72–iv83. Authors: C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack, A. Gonzalez-Martin and N. Colombo <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gynaecological-cancers/cervical-cancer-esmo-clinical-practice-guidelines>
10. ESMO-MCBS Scorecard. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-459-1>
11. EMA avalik hindamisaruanne taotletud näidustusele. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0145-epar-assessment-report-variation_en.pdf

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>