

## 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)	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS)
1.2 Taotleja postiaadress	Vallikraavi 10, 51003 Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 7319821
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoloogia@gmail.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Jana Jaal
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+372 7319821
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Jana.Jaal@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	309R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteraapiakuur
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 type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> 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>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup>	

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

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

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <sup>5</sup>
<input type="checkbox"/> 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>6</sup>
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>
Taotluse eesmärgiks on lisada loetellu pembrolisumaab I valikuks patsientidel, kellel esineb metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, kus kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal on $\geq 50\%$ ning ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Pembrolisumaabi monoteeraapia on näidustatud I valikuks patsientidel, kellel esineb metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, kus kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal on $\geq 50\%$ ning ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C34
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
Näidustuse aluseks on metastaseerunud IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähk. Sellises staadiumis kopsuvähi puhul võivad esineda metastaasid teises kopsus, pleural, perikardis ning teistes rindkerevälistes elundites (sagedamini nt maksas, luudes, neerupealistes, peaajus). Metastaseerunud IV staadiumi kopsuvähi puhul on 5-aasta elulemus ca 1% ( <a href="http://www.cancer.org">www.cancer.org</a> ), mistõttu on väga oluline uute, efektiivsete ning elu pikendavate ravimite kasutuselevõtt.	

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus
Uuringuid otsiti PubMed-ist ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> ). Otsingu märksõnadeks olid „ <i>nsclc, pembrolizumab</i> “, valikukriteeriumiks oli III-faasi avaldatud uuring.
Otsingu tulemusel leiti 1 uuring <sup>1</sup> : Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. <i>Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer</i> . N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8.
4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</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 hulga“

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>Uuringu raames hinnati 1934 patsiendi sobivust, 1653-1 patsiendil oli võimalik hinnata kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni (koeproovi andsid 1729 patsienti). Kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli <math>\geq 50\%</math> 500-1 patsiendil 1653-st (30,2%).</p> <p>Uuringusse hõlmati 305 patsienti, kes ei olnud varem ravi saanud ning kellel esines metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, kus kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli <math>\geq 50\%</math> ning ei esinenud EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti kahte gruppi, 154 patsienti said I valiku ravina pembrolisumaab monoterapiat ning 151 patsienti said standardset I valiku keemiaravi (plaatina preparaati sisaldav skeem).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Pembrolisumaabi monoterapia, fikseeritud doosis 200 mg iga 3 nädala järel kuni 35 ravikuuri.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Üks viiest enim kasutatavast standardsest plaatina sisaldavast I valiku raviskeemist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ karboplatiin + pemetrekseed,</li> <li>▪ tsisplatiin + pemetrekseed,</li> <li>▪ karboplatiin + gemtsitabiin,</li> <li>▪ tsisplatiin + gemtsitabiin,</li> <li>▪ karboplatiin + pkalitakseel.</li> </ul> <p>I valiku keemiaravi tehti kokku 4-6 kuuri. Mittelamerakulise kopsuvähi ning pemetrekseedi sisaldava skeemi korral oli uuringu raames võimalik jätkata ka pemetrekseed säilitusraviga.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Avaldatud uuringu andmete alusel (<i>cut of date</i> 09.05.16) oli jälgimisperioodi pikkuse mediaan 11,2 kuud (vahemikus 6,3-19,7).</p> <p>Uuringu ravi said antud ajahetkel veel 48,1% haigetest pembrolisumaab monoterapiat ning 10,0% standardse keemiaravi grupis.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja  Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	<p>Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Progressioonivaba elulemuse mediaan (<i>intention to treat</i> patsientide grupis) oli 10,3 kuud (95% usaldusvahemik (UV) 6,7- ei olnud veel saavutatud) pembrolisumaabi grupis ning 6,0 kuud (95% UV 4,2-6,2 kuud) keemiaravi grupis.</p> <p>Riskimäär 0,5 (95% UV 0,37-0,68), <math>p &lt; 0,001</math>.</p>

4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Uuringu teisesteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus, objektiivse ravivastuse määr ja ohutus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Uuringu avaldamise hetkel ei olnud veel üldise elulemuse mediaan kätte jõudnud ei pembrolisumaabi ega ka standardse keemiaravi grupis. Kuue kuu elulemuse määr oli 80,2% (95% UV 72,9-85,7) pembrolisumaabi ning 72,4% (95% UV 64,5-78,9) keemiaravi saanud haigete grupis. Üldine elulemus oli oluliselt pikem pembrolisumaabi saanud haigetel võrreldes keemiaravi saanud haigetega: riskimäär 0,6 (95% UV 0,41-0,89), p=0,005. Objektiivse ravivastuse määr (täielik ja osaline ravivastus) oli 44,8% (95% UV 36,8-53,0) pembrolisumaabi ja 27,8% (95% UV 20,8-35,7) keemiaravi grupis.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta			
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus			
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus		
<b>Väga sage (≥1/10)</b>	<b>Kõrvaltoime</b> (kõik raskusastmed)	<b>Pembrolisumaab</b> (n=154)	<b>Keemiaravi</b> (n=150)
	iiveldus	9,7%	43,3 %
	aneemia	5,2%	44,0%
	väsimus	10,4%	28,7%
	söögiisu langus	9,1%	26,0%
	kõhulahtisus	14,3%	13,3%
	neutropeenia	0,6%	22,7%
	oksendamine	2,6%	20,0%
	palavik	10,4%	5,3%
	kõhukinnisus	3,9%	11,3%
	stomatiit	2,6%	12,0%
	neutrofiilide arvu langus	0%	13,3%
	kreatiniini tõus	1,9%	10,0%
	trombotsüütide arvu langus	0%	12,0%
	trombotsütopeenia	0%	11,3%
	leukotsüütide arvu langus	0,6%	10,7%
	maitsetundlikkuse muutus	0,6%	10,0%
Tabelis on toodud sagedasemate (esinevad ≥1/10 patsiendist) kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine.			

	<p>Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolisumaabi grupis 73,4% ja keemiaravi grupis 90%.</p> <p>Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 7,1% patsientidest pembrolisumaabi grupis ning 10,7% patsientidest keemiaravi grupis.</p>		
<b>Immuunreaktsioonid</b>	<b>Kõrvaltoime</b> (kõik raskusastmed)	<b>Pembrolisumaab</b> <b>(n=154)</b>	<b>Keemiaravi</b> <b>(n=150)</b>
	kõik kokku	29,2%	4,7%
	hüpotüreosis	9,1%	1,3%
	hüpertüreosis	7,8%	1,3%
	pneumoniit	5,8%	0,7%
	infusioonireaktsioonid	4,5%	1,3%
	rasked nahareaktsioonid	3,9%	0%
	türeoidiit	2,6%	0%
	koliit	1,9%	0%
	müosiit	1,9%	0%
	hüpfüsiit	0,6%	0%
	nefriit	0,6%	0%
	pankreatiit	0,6%	0%
	I tüüpi diabeet	0,6%	0%
	<p>Tabelis on toodud kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine. Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolisumaabi grupis 9,7% ning keemiaravi grupis 0,7%.</p>		
Rasked kõrvaltoimed	<p>Tõsiseid kõrvaltoimeid (kõik raskusastmed) esines pembrolisumaabi grupis 21,4% ja keemiaravi grupis 20,7%.</p> <p>Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolisumaabi grupis 0,6% (n=1) ja keemiaravi grupis 2% (n=3).</p>		
Võimalikud tüsistused			
<b>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</b>			
<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>Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.</li> <li>▪ 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.</li> </ul>			

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotletava tervishoiuteenuse näidustus on 24.10.16 heaks kiidetud FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) poolt.

Samuti on vastava näidustuse 15.12.16 heaks kiitnud EMA (*European Medicines Agency*) CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) komitee.

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) raport vastava näidustuse kohta avaldatakse 2017. aasta I kvartalis.

### 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	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Standardne keemiaravi (Teenus: kopsukasvajate kemoteraapiakuur)	309R	Taotluse aluseks olevas III-faasi uuringus on hinnatud immuunravi efektiivsust võrreldes standardse keemiaraviga selekteeritud grupis (kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal on $\geq 50\%$ ning ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni). Uuringu andmetel on pembrolisumaabi monoterapia võrreldes standardse keemiaraviga oluliselt efektiivsem ning vähem kõrvaltoimeid tekitav.  Seetõttu võib öelda, et võrdväärseid alternatiive sellel haigete grupil ei ole.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. NCCN ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )	2017	Pembrolisumaabi monoterapia I valikuna metastaatilise haiguse ravis on näidustatud mitteväikerakk-kopsuvähi haigetel, kelle kasvajakoes on PD-L1 ekspressiooni osakaal on $\geq 50\%$ ning ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK	I kategooria tõenduspõhisus

		translokatsiooni.  Alternatiiviks on tavapärase keemiaravi, millel väiksem efektiivsus.	
2.			

### 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Taotluse aluseks olevas uuringus<sup>1</sup> on selekteeritud grupis (kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal  $\geq 50\%$  ning ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni) pembrolisumaabi monoterapiat võrreldud parima alternatiivse ravi – keemiaraviga.

Pembrolisumaabi monoterapia on võrreldes keemiaraviga sellel haigete grupil efektiivsem (suurem ravivastuse määr, pikem progressioonivaba ja üldine elulemus). Ravist tingitud kõrvaltoimeid (kõik raskusastmed) esineb üldiselt pembrolisumaabi saanud haigetel vähem, kuid samas esineb sellele ravimiklassile (immuunkontrollpunkti inhibiitorid) omaseid spetsiifilisi kõrvaltoimeid (immuunreaktsioone) rohkem (vt lisaks 4.3.1).

#### *Efektiivsus võrreldes alternatiiviga:*

Progressioonivaba elulemuse mediaan (*intention to treat* patsientide grupis) oli 10,3 kuud (95% usaldusvahemik (UV) 6,7- ei olnud veel saavutatud) pembrolisumaabi grupis ning 6,0 kuud (95% UV 4,2-6,2 kuud) keemiaravi grupis. Riskimäär 0,5 (95% UV 0,37-0,68),  $p < 0,001$ .

Uuringu avaldamise hetkel ei olnud veel üldise elulemuse mediaan kätte jõudnud ei pembrolisumaabi ega ka standardse keemiaravi grupis. Kuue kuu elulemuse määr oli 80,2% (95% UV 72,9-85,7) pembrolisumaabi ning 72,4% (95% UV 64,5-78,9) keemiaravi saanud haigete grupis. Üldine elulemus oli oluliselt pikem pembrolisumaabi saanud haigetel võrreldes keemiaravi saanud haigetega: riskimäär 0,6 (95% UV 0,41-0,89),  $p = 0,005$ .

Objektiivse ravivastuse määr (täielik ja osaline ravivastus) oli 44,8% (95% UV 36,8-53,0) pembrolisumaabi ja 27,8% (95% UV 20,8-35,7) keemiaravi grupis.

Oluline on siinjuures veel asjaolu, et keemiaravi saanud haigetest 43,7% sai II valikuna pembrolisumaabi (*cross over 44%*), kellest analüüsi hetkel (*cut off date* 09.05.16) 57,6% jätkas pembrolisumaabi monoterapiat. Seetõttu võivad tulemused keemiaravi saanud haigete grupis olla mõjutatud II valiku immuunravist pembrolisumaabiga.

#### *Kõrvaltoimed võrreldes alternatiiviga:*

Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolisumaabi grupis 73,4% ja keemiaravi grupis 90%. Immuunreaktsioone (kõik raskusastmed) esines pembrolisumaabi grupis 29,2% ja keemiaravi grupis 4,7%.

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 7,1% patsientidest pembrolisumaabi grupis ning 10,7% patsientidest keemiaravi grupis.

Tõsiseid kõrvaltoimeid (kõik raskusastmed) esines pembrolisumaabi grupis 21,4% ja keemiaravi grupis 20,7%.

Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolisumaabi grupis 0,6% (n=1) ja keemiaravi grupis 2% (n=3).

<b>6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus</b>	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus	
<p>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).</p> <p>Pembrolisumaabi manustatakse intravenoosse infusioonina fikseeritud doosis 200mg 30 minuti jooksul. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml. Ravimit manustatakse kokku kuni 35 kuuri 3 nädalaste vahedega.</p>	
<b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b>	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) Ida-Tallinna Keskaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
7.3 Raviarve eriala	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>	Konkreetseid juhiseid ei ole. Mahud sõltuvad patsientide arvust, kellel on metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk (kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal $\geq 50\%$ ning ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni) ning kelle üldseisund (ECOG 0 ja 1) võimaldab I valiku medikamentoosse ravi läbiviimist.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
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	
Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Kopsuvähi ravis ei ole vastavat teenust Eestis osutatud (v.a. kliiniliste uuringute raames). Eesti Haigekassa on lisanud vastava teenuse (ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal, kood 237R) 2017. aastal kehtima hakkavasse tervishoiuteenuste loetellu patsientidele, kellel on

	kaugelearenenud melnoom.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

### 9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta Pembrolisumaabi manustatakse 1 kord iga kolme nädala järel (kokku kuni 35 ravikuuri).

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	34		
2. aasta	34+10=44		
3. aasta	36+10=46		
4. aasta	38+10=48		

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Eestis haigestub kopsuvähki ligikaudu 817 inimest aastas (2010-2014 keskmine). Ligikaudu 50%-l kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus levinud staadiumis (ca 408 patsienti IV staadiumis). Mitteväikerakk-kopsuvähk moodustab ca 80% kõikidest juhtudest (ca 326 IV staadiumis patsienti). I valiku keemiaravi saab ligikaudu 80% haigetest (ca 260 patsienti), kellest ligikaudu 10%-l võib esineda kasvajakoes EGFR mutatsioon (ca 26 patsienti) ning 4%-l ALK translokatsioon (ca 10 patsienti). Seega sobiks esmaseks selektsiooniks aastas ligikaudu 224 (260-36=224) patsienti. Keskmiselt pooled nendest patsientidest (112) võiksid raviga alustamise hetkel olla heas üldseisundis (ECOG 0 ja 1). Vastavalt taotluse aluseks olevale uuringule on kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal  $\geq 50\%$  ca 30%-l haigetest. Seega vajaksid Eestis I valiku ravi pembrolisumaabiga ligikaudu 34 patsienti aastas.

Parima efekti korral manustatakse pembrolisumaabi kuni 35 ravikuuri, s.t. ravi võib kesta kuni 2 aastat. Manustatud kuuride keskmine või mediaanarv ei ole hetkel veel teada, sest uuringu andmete analüüsimise hetkel said veel 48,1% haigetest pembrolisumaabi grupis ravi. Kõrvaltoimete tõttu katkestas pembrolisumaabi grupis ravi vaid 7,1% patsientidest. Eeltoodud põhjustel ei saa seega käesoleval hetkel täpselt hinnata, kui paljud esmahaigestunute jätkavad ravi järgneval aastal (esialgse hinnangu kohaselt on esmasjuhtudele liidetud lisaks 10 patsienti). Loodetavasti on

võimalik saada täpsustavaid andmeid taotluse menetlemise käigus.

Arvestades, et kopsuvähki haigestumine ei ole viimasel kümnendil oluliselt muutunud, võiks ravi vajavate patsientide arv edasiste aastate jooksul jääda enam-vähem samaks või minimaalselt suureneeda arvestades elanikkonna vananemist ning üldist vähki haigestumise tõusu.

#### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>12 pt aastas</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>11 pt aastas</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>11 pt aastas</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	<p>Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 1 tund, 7415</p> <p>Teenusele lisandub biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823,</li> <li>▪ Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804.</li> </ul> <p>Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud ning heaks kiidetud testiga: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit.</p>
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 1 tund, 7415
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Asendab standardset keemiaravi teenuses „kopsukasvajate kemoteraapiakuur“ 309R.
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?	Teenuse puhul ei lisandu uusi ravijuhte, sest haigetele tehakse keemiaravi asemel immuunravi pembrolisumaabiga.
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> .	
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetuslehest väiksemat kestust (kui isik käib vaatamata diagnoosile ja ravile tööl). Põhjuseks taotletava ravi suurem efektiivsus.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole võimalik hinnata.

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Hinnatakse eraldi.

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

Andres Mürsepp,

Merck Sharp & Dohme OÜ

A.H, Tammsaare tee 47,

Tallinn 11316

email: andres\_muursepp@merck.com

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raporti suhtes palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole.

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest

-		
-		
-		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Standardse ning elu pikendava kasvajakavastase ravi puhul ei peaks patsiendi omaosalust üldse olema.		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus		<p>Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p> <p>Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldada tingimus: Pembrolisumaabi monoteeraapia on näidustatud I valikuks patsientidel, kellel esineb metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, kus kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal on <math>\geq 50\%</math>, ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni ning patsient on heas üldseisundis (ECOG 0-1).</p>
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus		Puudub, kui eelpool mainitud tingimus sisse viia.
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>		Patsiendi isikupära (kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal on $\geq 50\%$ , ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni) on arvestatud teenuse kohaldamise tingimuste juures.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused		
<p>Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldada tingimus: Pembrolisumaabi monoteeraapia on näidustatud I valikuks patsientidel, kellel esineb metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, kus kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal on <math>\geq 50\%</math>, ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni ning patsient on heas üldseisundis (ECOG 0-1).</p>		

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8.

Taotluse esitamise kuupäev	31.12.16
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Jana Jaal (allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	