

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum K4014, Tartu 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	7319800
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoteraapia@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Peeter Padrik
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	7319800
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	peeter.padrik@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>	352R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Neerukasvajate kemoterapia</i>
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<p>Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu</p> <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) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi	

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

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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.

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

Taotleme raviskeemi pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoteraapia“ metastaatilise neerurakk-kartsinoomi (mRCC) esimese rea ravis.

Praegu sisaldab „Neerukasvajate kemoteraapia 2-nädalase ravikuur“ (kood 352R) teenus järgmisi raviskeeme:

- 1) bevacizumabravi: kauglearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi madala ja keskmise riskiga patsiendil kombinatsioonis interferoon alfaga;
- 2) temsirolimuse monoravi: kauglearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi kõrge riskiga patsiendil;
- 3) nivolumabi monoravi: kauglearenenud heledarakulise neeruvähiga heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil 2. rea raviks kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus (vastavalt RECIST kriteeriumidele) või haigus püsib stabiilsena. Seejuures ei või nivolumabile eelneda ega järgneda ravi aksitiniibiga, v.a juhul, kui aksitiniibi või nivolumabi kasutamisel ei saada kolme ravikuu jooksul täielikku või osalist ravivastust või kolme ravikuuga toimub haiguse progressioon või ravi katkestatakse kõrvaltoimete tõttu esimese kaheksa nädala jooksul.

Lisaks on retseptiravimitena rahastatud metastaatilise helerakk-kartsinoomi esmavaliku ravidena sunitiniib ja pasopaniib.

Aksitiniib on praegu kasutusel mRCC teise rea ravis.

Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi pembrolizumabiga kombinatsioonis aksitiniibiga kauglearenenud neerurakk-kartsinoomi (RCC) esimese rea ravis.¹

Pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga taotletud näidustus on soovitatud esimese rea raviks **kõigi IMDC riski astmete** (*International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC*) korral nii EAU⁴ ravijuhistes kui ka NCCN⁶ ravijuhistes, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2.

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.¹

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i>	Pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga on näidustatud kauglearenenud neerurakk-kartsinoomi (<i>advanced renal cell carcinoma, RCC</i>) esimese rea raviks täiskasvanutele.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C64 Neerurakk-kartsinoom
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	

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

Neeruvähi sagedust ja patsientide elulemust Eestis on analüüsitud artiklis: Innos K. et al. „Increasing kidney cancer incidence and survival in Estonia: role of age and stage.”⁷

Analüüsi põhjal moodustab neeruvähk 4% kõigist pahaloomulistest kasvajatest Eestis, haigestumustase on kõrge, olles Euroopa riikidest 5. kohal meestel ja 8. naistel. 5-aasta elulemus on Euroopa keskmisel tasemel, 61%, mis on siiski ebarahuldav ja näitab selget vajadust uute diagnostika ja ravivõimaluste järele.

2010-2014 diagnoositud neeruvähi juhtudest olid 22,3% kohe primaarselt kaugele arenenud ehk metastaatilised (IV staadium), lisaks lisanduvad sellele algkolde primaarse ravi järgselt hiljem metastaseeruvad juhud.

Metastaatiline neerurakk-kartsinoom on üldjuhul patsiendi surmale viiv haigus.

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 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).

Aluseks on rahvusvahelised ravijuhised neis sisalduvate kirjanduse viidetega. Lisaks on uuringud otsitud PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „pembrolizumab advanced renal-cell carcinoma“, valikukriteeriumiks oli faas III kliiniline uuring.

Otsingu tulemusel leiti 2 kliinilise uuringu publikatsiooni, millest käsitleme antud taotluse valguses ainult esimest, sest teine on saksakeelne publikatsioon:

1. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma.

Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q¹, Perini RF, Chen M¹, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators.

[N Engl J Med.](#) 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16.

2. First-line therapy in advanced renal cell carcinoma : A randomized, open-label phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with axitinib compared to sunitinib monotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (Keynote-426) - AN 39/16 of the AUO.

Rexer H, Bedke J.

[Urologe A.](#) 2017 Mar;56(3):385-386. doi: 10.1007/s00120-017-0335-2.

[Article in German]

Esimeses publikatsioonis käsitletud KEYNOTE-426 uuringu tulemused on kantud Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfole.

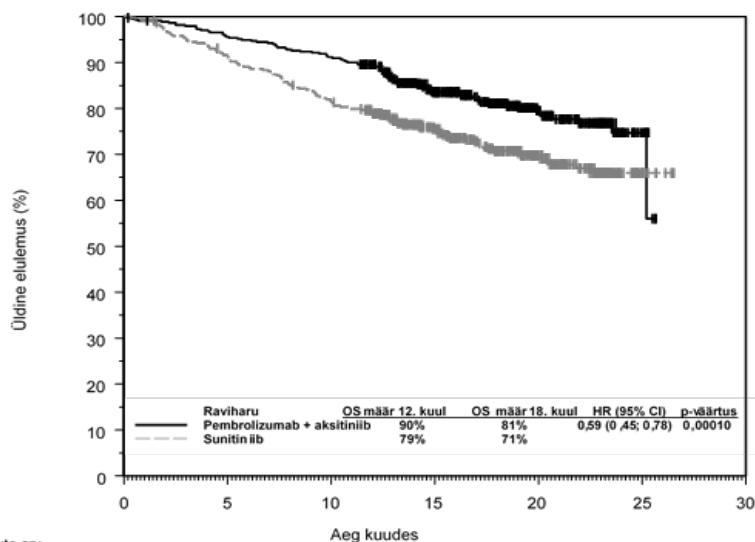
4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritava arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostust, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>Pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-426, mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud aktiivse kontrolliga uuring heledarakulise komponendiga kaugelearenenud RCC-ga patsientidel, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest ja rahvusvahelise metastaatilise RCC andmebaasi konsortiumi (<i>International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC</i>) riskirühma kategooriatest.</p> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt riskikategooriatele (soodne, keskmine või halb) ja geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika, Lääne-Euroopa ja „ülejäanud maailm“).</p> <p>Patsiendid randomiseeriti raviharudesse suhtega 1:1.</p> <p>Kokku randomiseeriti 861 patsienti.</p> <p>Uuringupopulatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 26 kuni 90); 38% vanuses 65 või rohkem aastat; 73% meessoost; 79% valgenahalised ja 16% asiaadid; 80%-l oli Karnofsky sooritusvõime skoor (<i>Karnofsky Performance Score, KPS</i>) 90...100% ja 20%-l oli KPS 70...80; patsiendid jagunesid IMDC riski kategooriatesse järgnevalt: 31% soodne, 56% keskmine ja 13% ebasoodne/halb. ^{1,2}</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Pembrolizumabi aksitiniibi ravikombinatsioon: 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kombinatsioonis 5 mg aksitiniibiga suukaudselt kaks korda ööpäevas.</p> <p>Märkus aksitiniibi doseerimise kohta: patsientidel, kes talusid aksitiniibi annust 5 mg kaks korda ööpäevas 2 järjestikuse ravitsükli jooksul (st 6 nädalat) ja kellel puudusid > 2. raskusastme raviga seotud aksitiniibi kõrvaltoimed ning vererõhk oli hästi kontrollitud ≤ 150/90 mmHg, oli lubatud suurendada aksitiniibi annust 7 mg-ni kaks korda ööpäevas.</p> <p>Samade kriteeriumide alusel oli lubatud aksitiniibi annuse suurendamine 10 mg-ni kaks korda ööpäevas.</p> <p>Toksilisuse kontrollimiseks oli lubatud ravi aksitiniibiga katkestada või vähendada 3 mg-ni kaks korda ööpäevas ja edasi 2 mg-ni kaks korda ööpäevas. ¹</p>
4.2.3 Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusravimiks oli 50 mg sunitiniibi suukaudselt üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel 2 ravivaba nädalat. ^{1,2}
4.2.4 Uuringu pikkus	Ravi pembrolizumabi ja aksitiniibiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mittevastuvõetava toksilisuseni või kuni pembrolizumabiga ravi maksimaalse kestuseni 24 kuud. ^{1,2}
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) (hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel). ^{1,2}

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt ja põhinedes Keynote-426 uuringu publikatsioonile, jälgimisaja mediaaniga 12,8 kuud, oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,53 (OS HR 0.53; 95% CI 0.38–0.74; $p < 0.0001$), mis tähendab, et ravirühmas pembrolizumab aksitiniibiga oli patsientide **suremuse risk väiksem 47%**, võrreldes sunitiniib raviga. Lisaks progressiooni vaba elulemuse riskitiheduse suhe oli 0,69 (HR 0.69; 95% CI 0.57–0.84; $p < 0.001$), mis tähendab, et ravirühmas pembrolizumab aksitiniibiga oli patsientide **haiguse progressiooni risk väiksem 31%** võrreldes sunitiniib raviga.

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab Aksitiniib n=432	Sunitiniib n=429
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediaan kuudes (95% CI)	Ei saabunud (NA; NA)	Ei saabunud (NA; NA)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0.53 (0.38; 0.74)	
p-väärtus†	0,00005	
PFS‡		
Juhuga patsientide arv (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediaan kuudes (95% CI)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0.69 (0.56; 0.84)	
p-väärtus†	0,00012	

Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-426 pikema jälgimisajaga andmetel (mediaan 16,6 kuud)



Ohustatute arv	Aeg kuudes					
Pembrolizumab+aksitiniib: 432	411	392	275	133	9	0
Sunitiniib: 429	388	346	230	111	6	0

Uuringus KEYNOTE-426 viidi läbi PD-L1 kaasatuse järgi alarühma analüüs patsientidel, kellel oli PD-L1 CPS ≥ 1 ; CPS < 1 . OS ja PFS kasu täheldati sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest.

Uuringus KEYNOTE-426 viidi läbi alarühma analüüs patsientidel, kelle IMDC riskikategooria oli:

- soodne [kombinatsioon pembrolizumab/aksitiniib: n=138 (32%) vs. sunitiniib: n=131 (31%)];
- keskmine [kombinatsioon pembrolizumab/aksitiniib: n=238 (55%) vs. sunitiniib: n=246 (57%)];
- ja ebasoodne/halb [kombinatsioon pembrolizumab/aksitiniib: n=56 (13%) vs. sunitiniib: n=52 (12%)].

Tabelis on kokku võetud eelnevalt määratletud vaheanalüüsi efektiivsuse mõõdikud IMDC riskikategooriate järgi:

Tulemusnäitaja	Pembrol+aksitiniib N=432	Sunitiniib N=429	Pembrol.+aksitiniib vs. sunitiniib
OS	12 kuu OS määr, % (95% CI)		OS HR (95% CI)
Soodus	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Keskmine	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Halb	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)
PFS	Mediaan (95% CI), kuud		PFS HR (95% CI)
Soodus	17,7 (15,2; NA)	12,7 (11,5; NA)	0,81 (0,53; 1,24)
Keskmine	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,69 (0,53; 0,90)
Halb	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)

Pikema jälgimisperioodiga andmetel (mediaan 16,6 kuud) IMDC riskikategooriate järgi, OS riskitiheduste suhe oli soodsa riski kategoorias 0,94 (95% CI 0,43; 2,07); keskmise riski kategoorias 0,52 (95% CI 0,36; 0,75) ja ebasoodsa/halva riski kategoorias OS riskitiheduste suhe oli 0,50 (95% CI 0,29; 0,87).

Kokkuvõttes: pembrolizumab aksitiniib kombinatsiooni kasu üldisele elulemusele ja progressiooni vabale elulemusele täheldadati kõigis PD-L1 ekspressiooniga patsiendi gruppides ja ka kõigis IMDC riskikategooriates.^{1,2}

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõõdikud olid üldine ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus, hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel^{1,2}

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt ja põhinedes Keynote-426 uuringu publikatsioonile on üldise ravivastuse määr pembrolizumab aksitiniib kombinatsiooniga **59% vs 36%** sunitiib raviga. Ravivastuse kestvuse mediaan kuudes sunitiibi rühmas on 15,2 kuud ja pembrolizumab aksitiniib kombinatsioonravi rühmas mediaantulemust polnud veel saanud, see tähendab rohkem kui 50% patsientidel ravivastus veel kestab.

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab Aksitiniib n=432	Sunitiniib n=429
Üldine ravivastuse määr		
ORR [§] % (95% CI)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Täielik ravivastus	6%	2%
Osaline ravivastus	53%	34%
p-väärtus [¶]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saabunud (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 6 kuud	161 (88%)	84 (81%)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 12 kuud	58 (71%)	26 (62%)

Uuringu KEYNOTE-426 üldise ravivastuse määr IMDC riskikategooriate järgi. ¹

Tulemusnäitaja	Pembrol.+aksitiniib N=432	Sunitiniib N=429	Pembrol.+aksitiniib vs. sunitiniib
Kinnitatud ORR	% (95% CI)		ORR erinevus, % (95% CI)
Soodus	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Keskmine	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Halb	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

Kokkuvõttes: pembrolizumab aksitiniib kombinatsiooni kasu üldisele ravivastusele täheldadati kõigis IMDC riskikategooriates. ^{1,2}

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis aksitiniibiga on hinnatud kliinilises uuringus 429-1 kaugelearenenud RCC-ga patsiendil, kes said 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel ja 5 mg aksitiniibi kaks korda ööpäevas. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedamad kõrvaltoimed kõhulahtisus (54%), hüpertensioon (45%), väsimus (38%), hüpotüreoidism (35%), vähenenud söögiisu (30%), palmoplantaarne

erütrodüsesteesia sündroom (28%), iiveldus (28%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (27%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (26%), düsfoonia (25%), kõha (21%) ja kõhukinnisus (21%).¹

Tabelis on toodud sagedasemate (uuringu Keynote 426 Supplementary Appendixi publikatsiooni³ Tabel S3 põhjal, esinemissagedus $\geq 15\%$ patsientidel vähemalt ühes grupis) kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine.

Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga (n=429)	Sunitiniib (n=425)
kõhulahtisus	49%	41,2%
hüpertensioon	41,7%	43,3%
hüpotüreoidism	31,3%	28,0%
fatiig/väsimus	30,3%	33,4%
palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	27,7%	39,5%
alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	23,8%	12,7%
düsfoonia	22,8%	2,8%
aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	22,6%	13,9%
söögiisu langus	21,9%	24,9%
iiveldus	21,2%	26,1%
protenuuria	15,4%	9,2%
stomatiit	14,2%	20,2%
limaskesta põletik	12,8%	21,2%
<i>düsgeusia</i>	19,3%	30,4%
verelibledede hulga langus	3,3%	17,9%
aneemia	2,8%	16,2%
trombotsütopeenia	1,9%	22,1%
neutropeenia	1,4%	18,6%

Immuun-reaktsioonid

Tabelis on toodud spetsifitseeritud kõrvaltoimed (*adverse events of interest*), uuringu Keynote 426 Supplementary Appendixi publikatsiooni Tabel S4 põhjal³, kõikide raskusastmetega.

Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga (n=429)	Sunitiniib (n=425)
kõik kokku	51,3%	36,2%
hüpotüreoidism	35,4%	31,5%
hüpertüreoidism	12,8%	3,8%
pneumoniit	2,8%	0,2%
adrenaalne puudulikkus	3,0%	0,2%
türeoidiit	2,8%	0,5%

	hepatiit	2,8%	0,5%
	koliit	2,6%	0,7%
	rasked nahareaktsioonid	1,9%	1,4%
	Infusiooni reaktsioonid	1,6%	0,9%
	nefriit	1,4%	0,2%
	hüpfüsiit	1,2%	0
	müasteenia sündroom	0,9%	0
	müosiit	0,9%	0
	müokardiit	0,5%	0,7%
	pankreatiit	0,5%	0,5%
	uveiit	0,5%	0
	1 tüüpi diabeet	0,2%	0

Rasked kõrvaltoimed

Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis aksitiniibiga on hinnatud kliinilises uuringus 429-1 kaugelearenenud RCC-ga patsiendil, kes said 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel ja 5 mg aksitiniibi kaks korda ööpäevas. 3...5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli 76% pembrolizumabi kombinatsioonravi korral ja 71% sunitiniibi korral.¹

Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga grupis 10,7% ning sunitiniibi grupis 1,9%.

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi mistahes (*any*) uuritava ravimiga 25,9% pembrolizumabi aksitiniibi grupi patsientidest ja 10,1 % sunitiniibi grupi patsientidest.³

Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolizumab aksitiniibi kombinatsiooni grupis 0,9 % ja sunitiniibi grupis 1,6%.³

Võimalikud tüsistused

Peab märkima, et paljud ravi käigus täheldatud sümptomid on omased ka kaugele arenenud kasvajaatele, tegemist on kasvajasümptomitega ja komplitseeritud patsientide kontingendiga haiguse olemuse tõttu.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi
Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.
Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise 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.

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.

Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormoone:

- 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2

<p>immuunreaktsiooni puhul po. doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>
<p>Ei ole kohaldatav, sest on olemas tõendus põhised III faasi randomiseeritud uuringu andmed.</p>

5. Tõendus põhised võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. EHK soodusravimite nimekiri: Sunitiniib (sunitiniibiga teostatud mittehalmemust näidanud võrdlusuuringu alusel ka pasopaniib) metastaatilise neeruvähi keskmise riskigrupi korral.	Sunitiniib ja pasopaniib esimese rea ravina	Sunitiniib oli taotluse aluseks oleva uuringu Keynote 426 kontrollrühma ravimiks. Taotletav ravikombinatsioon on efektiivsem.
2. Temsirolimus halva riskigrupi ravina. (EHK Raviteenuste loetelu)	Temsirolimus	Temsirolimuse efektiivsust hinnanud kliinilises uuringus oli üldise elulemuse mediaan 13,8 kuud (95%-line usaldusvahemik: 9,0...18,7 kuud); objektiivne ravivastuse määr oli 5,6% (95%-line usaldusvahemik: 0,7...18,7%). Taotletava ravi korral on need näitajad oluliselt paremad.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes
Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad,

Oncology)	Cabozantinib Sunitinib Pazopanib, Tivozanib Bevacizumab + IFN	II, A I, B II, B II, C
	Ebasoodne/halb risk: Nivolumab + ipilimumab <i>Alternatiiv:</i> Cabozantinib Sunitinib Pazopanib, Temsirolimus	I, A II, B II, C II, C I, C

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi-pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga kauglearenenud neerurakk-kartsinoomi (RCC) esimese rea ravis.¹

Pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga taodeldav näidustus on soovitatud esimese rea raviks **kõigi IMDC riski astmete puhul** RCC EAU⁴ juhistes ja NCCN⁶ ravijuhistes, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2.

Uuring Keynote-426 uuringu põhjal, raporteeriti pembrolizumab aksitiniib kombinatsioonravi tulemusi vs sunitiniibravi ravinaivsete ccmRCC patientidel. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid üldise elulemuse määr (OS) ja progressioonivaba elulemuse määr (PFS) (hinnatud tsentraalse sõltumatu hindaja poolt) *intention-to-treat* (ITT) populatsioonis. Üldine ravivastuse määr (RR) oli teisene tulemusnäitaja. Uuring peatati esimesel vaheanalüüsil (mediaan jälgimisperioodiga 12,8 kuud) kuna mõlemad esmased tulemusnäitajad olid saavutatud.

Mediaan PFS oli 15.1 kuud pembrolizumab pluss aksitiniibi rühmas versus 11.1 kuud sunitiniibi rühmas (HR 0.69; 95% CI 0.57–0.84; p < 0.001). Mediaan OS ei olnud selleks hetkeks saavutatud kummaski ravirühmas aga **suremuse risk oli 47% madalam pembrolizumab pluss aksitiniib** rühmas (OS HR 0.53; 95% CI 0.38–0.74; p < 0.0001).

RR oli samuti kõrgem uuringu rühmas (59.3% vs 35.7%) ja ravi oli efektiivne sõltumata IMDC riski grupist või PD-L1 staatusest.

Raviga seotud kõrvaltoimeid (Grade -3 või rohkem) ilmnes 76% patientidest pembrolizumab aksitiniib kombinatsioonravi rühmas versus 71% patientidest sunitiniibravi rühmas. Raviga seotud surmasid oli mõlemis ravirühmas ligikaudu 1%.¹

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.¹

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.

Onkoloogi vastuvõtt, ravi planeerimine.

Kliinilised ja biokeemilised vereanalüüsid.

Ravimite ettevalmistamine apteegis.

Ravimite intravenoosne manustamine; patsientide jälgimine ravi ajal ja järgselt.

Ravidünaamika hindamine radioloogiliste uuringutega (KT eeskätt)

Pembrolizumabi ravi on intravenoosne. Enne järgmist ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit. Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärane ning mingeid erinõudeid ei kohaldu. Pembrolizumabi manustatakse kombinatsioonravi osana 200 mg iga kolme nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.

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)

Onkoloogia tegevusluba omav piirkondlik ja keskhaigla.

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH)

SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)

Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)

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.

Onkoloogia.

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.

Andmed puuduvad, ravi läbiviimise eelduseks on kasvajate immuunravi läbiviimise kogemusega onkoloogid ja onkoloogiaõed.

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).

Kasvajate medikamentoosse ravi, sh. immuunravi läbiviimise kogemusega onkoloogid ja

onkoloogiaõed.

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.

Ambulatoorne tegevusluba onkoloogia raviteenusteks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	<p>Konkreetselt taotletavat teenust (pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga metastaatilise neeruvähi esimese ravirea patsientidele) Eestis varasemalt osutatud ei ole.</p> <p>Eesti Haigekassa soodusravimite nimekirjas on täna soodustatud aksitiniib järgmistel tingimustel:</p> <p>C64 rv onkoloogil IV staadiumis heledarakulise neeru kartsinoomi teise rea ravina pärast esimese rea sunitiniib- või pasopaniibravi patsientidele, kellel ravi alustamine ja jätkamine aksitiniibiga on hinnatud konsiiliumi (vähemalt 2 onkoloogi) poolt vastavaks järgmistele kriteeriumidele: patsiendi üldseisund ECOG kriteeriumide järgi on 0-1, haiguse prognoos Hengi kriteeriumide järgi hea või keskmine ning mitte enam kui 3 ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena.</p> <p>Eesti Haigekassa teenuste nimekirjas on 2019.a. teenus 248R Kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur.</p>
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 ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Pembrolisumaabi manustatakse kombinatsioonravi osana 1 kord iga kolme nädala järel, ühele arvele kodeeritakse üks ravikuur. Aksitiniibi manustatakse suukaudselt kaks korda päevas, ravim kirjutatakse välja retseptiga.	
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	80	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad mudeldatud andmed.	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad mudeldatud andmed.
2. aasta	100	Sama	Sama
3. aasta	100	Sama	Sama
4. aasta	100	Sama	Sama
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
2018. aastal on saanud ravi sunitiniibiga ja pasopaniibiga kokku 142 patsienti. Samas pole teada nende jaotumus erinevatesse riskigruppidesse, mistõttu patsientide arve ei kattu üks ühele.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, 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	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Selgub reaalses elus</i>	
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Selgub reaalses elus</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Selgub reaalses elus</i>	

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
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	-
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>	Uus teenus asendab sunitibiibi ja pasopaniibi kasutust esimese ravireana ja eeldatavasti vähendab nivolumabi kasutust teise rea ravina.
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>	Teenuse puhul ei lisandu uusi ravijuhte.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <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>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.</i>	Aksitiniibi soodustatakse täna soodusravimite nimekirja raames.
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei	-

<p>märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetuse väiksemat kestust (kui isik käib vaatamata diagnoosile ja ravile tööle). Põhjuseks taotletava ravi suurem efektiivsus.</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>	<p>Ei ole võimalik hinnata.</p>

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@merck.com
tel : XXXXXXXXXX

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

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

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 Kätesaadav:

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

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 müügiloa hoidja esindaja poolt.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) 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 <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>
Taotletav näidustus registreeriti Euroopa Liidus septembris 2019.a. ja hindamised ei ole veel lõppenud.		UK NICE ja SMC hinnanguid on oodata 2020.a. teise kvartali lõpuks.

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

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.

Tegemist on kaugemale arenenud vähktõvega, patsientide omaosalus ei ole kohane.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või</i>	Ei ole. Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida / välja kirjutada ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
--	--

<i>tugispetsialisti poolt.</i>	
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 isikup�ara 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 kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Onkoloogia tegevusluba.
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>	
Onkoloogia tegevusluba omavad raviasutused.	

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 paberkandjal koopiad.

1. Pembrolizumabi - 2019 kinnitatud tooteinfo

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190826145837/anx_145837_et.pdf

2. Rini BI, Plimack ER, et al; Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529>

3. Supplement to: Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1816714/suppl_file/nejmoa1816714_appendix.pdf

4. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell

Renal Cell Carcinoma

Eur Urol 2019; 76; 151-156

<https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/?type=appendices-publications>

5. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines

Authors: *B. Escudier, C.Porta, M. Schmidinger, N.Rioux-Leclerq, A. Bex, V. Khoo, V. Gruenwald, S. Gillessen and A. Horwich*

Published in 2019 – Ann Oncol (2019); 30: 706-720.

<https://oncologypro.esmo.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma>

6. NCCN 2019 RCC juhised:

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

7. Innos K, Sepp T, Baburin A, Kotsar A, Lang K, Padrik P, et al. Increasing kidney cancer incidence and survival in Estonia: role of age and stage. Acta Oncol. 2019;58(1):21-8.

Taotluse esitamise kuupäev	28. nov. 2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Dr Peeter Padrik</i> <i>Allkirjastatud digitaalselt</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>	-