

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	J.Sütiste tee 19, Tallinn, PERH
1.3 Taotleja telefoninumber	617-1792
1.4 Taotleja e-posti aadress	Kersti.oselin@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kersti Oselin
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	617-1792
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Kersti.oselin@regionaalhaigla.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kopsuvähi kemoterapiakuur: pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input 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 teha patsientidele kättesaadavaks uus ja efektiivne raviskeem :

Keytruda (pembrolizumab) kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele.

Keytruda (pembrolizumab) on taotletaval patsiendigrupil näidanud kliinilises uuringus Keynote-407 statistiliselt ja kliiniliselt olulist efektiivsust ja ohutust ning näidustus registreeriti Euroopa Ravimiameti poolt 2019.a. aprillis.

Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustus on soovitatud ESMO¹⁰ ja NCCN¹¹ ravijuhistes, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2.

Keytruda (pembrolizumab) soovitatav annus kominatsioonravi 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.

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

Pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on näidustatud metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

<p>teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>													
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C34</p>												
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>													
<p>Kopsuvähk on maailmas kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja, olles meestel vähahaigestumuses 1. kohal ja naistel 3. kohal. Vähisurmades maailmas on kopsuvähk samuti esikohal¹.</p> <p>Eestis oli Vähiregistri 2016.a. seisuga kopsuvähk meestel vähahaigestumuses 2. kohal (600 juhtu) ja naistel 4. kohal (265 juhtu)².</p> <p>Kaugelearenenud kopsuvähi (IV staadium) 5-aasta elulemus on väga madal : 1,5-2%^{3,4}, varieerudes veidi histoloogilise tüübi alusel, nt lamerakulise NSCLC korral on see 1,6%³.</p> <p>Kopsuvähi sümptomid on mittespetsiifilised ja ilmnevad haiguse hilisemas staadiumis – köha, veriköha, valu rindkeres, düspnoe, väsimus, kaalulangus. Seetõttu diagnoositakse suurem osa kopsuvähi juhtudest hilises staadiumis^{5,6}.</p> <p>Kopsuvähil eristatakse kahte peamist tüüpi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • väikerakuline (ingl k <i>small cell lung cancer; SCLC</i>), mida esineb 10-15% kopsuvähi juhtudest. Tegemist on agressiivse kuluga ja halva prognoosiga haigusega, mille korral on 72% juhtudest juba diagnoosimise hetkel kaugmetastaasidega. Nende haigete 5-aasta elulemus on 3%. • mitte-väikerakuline (ingl k <i>non-small cell lung cancer; NSCLC</i>), mida esineb 85-90% juhtudest. Tegemist on heterogeense haigusega mitme erineva histoloogilise alatüübiga, millest peamised on: <ul style="list-style-type: none"> - lamerakk NSCLC – 30% - mitte-lamerakk ehk adenokartsinoom NSCLC – 55%^{7,8} 													
<p>Kopsuvähil on mitmeid molekulaarseid alatüüpe, millele on olemas ka sihtmärkravi. Valdav osa molekulaarsete alatüüpidega seonduvatest sihtmärkravi võimalustest esineb mitte-lamerakk NSCLC korral.</p>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Molekulaarne tüüp</th> <th>Esinemissagedus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>teadmata või ROS1, RET geenid või MET amplifikatsioon</td> <td>53,8%</td> </tr> <tr> <td>KRAS</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>EGFR</td> <td>9,5%</td> </tr> <tr> <td>ALK</td> <td>3,7-7%</td> </tr> <tr> <td>PI3K</td> <td>2,6%</td> </tr> </tbody> </table>	Molekulaarne tüüp	Esinemissagedus	teadmata või ROS1, RET geenid või MET amplifikatsioon	53,8%	KRAS	27%	EGFR	9,5%	ALK	3,7-7%	PI3K	2,6%	
Molekulaarne tüüp	Esinemissagedus												
teadmata või ROS1, RET geenid või MET amplifikatsioon	53,8%												
KRAS	27%												
EGFR	9,5%												
ALK	3,7-7%												
PI3K	2,6%												

BRAF	1,7%
HER2	0,9%
EGFR resistentne	0,8%

(Barlesi, et al. ASCO 2013 (updated data from congress presentation); NCCN Guidelines – NSCLC 2017)

Eestis diagnoositi 2016 aastal 865 esmast kopsuvähi juhtu, 2012-2016 aasta keskmine oli 838 esmasjuhtu¹⁶.

Eesti vähiregistri andmetel¹², moodustas lamerakk-NSCLC kõigist esmaselt diagnoositud kopsuvähi juhtudest ajaperioodil 2010-14 meestel 42% ja naistel 22% (keskmine meestel ja naistel kokku 36,8%.)

Hinnanguliselt kuni 50% diagnoositakse haigus algselt IV staadiumis.

Euroopa Liidus on Keytruda (pembrolizumab) NSCLC patsientidel näidustatud järgmiselt (taotletav näidustus on allolevas nimekirjas esile toodud paksus kirjas) :

- KEYTRUDA on monoteerapiana näidustatud esimese rea ravina metastaatilise mitteväikerakkkopsuvähi (metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) \geq 50% ning kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.
- KEYTRUDA kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoteerapiaga on näidustatud metastaatilise mittelamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.
- **KEYTRUDA kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on näidustatud metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele.**
- KEYTRUDA on monoteerapiana näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 \geq 1% TPS-iga ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne KEYTRUDAGA ravi alustamist olema saanud ka suunatud ravi.

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 „squamous nsclc pembrolizumab plus chemotherapy“, valikukriteeriumiks oli III-faasi avaldatud uuring.

Otsingu tulemusel leiti 3 publikatsiooni, millest antud taotluse kontekstis on asjakohane allolevas nimekirjas paksus kirjas esile tõstetud üks uuringupublikatsioon Paz-Ares L ja kaasautorite poolt.

1: Zhang Y, Zhou H, Zhang L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1

or anti-PD-L1? J Immunother Cancer. 2018 Dec 3;6(1):135. doi: 10.1186/s40425-018-0427-6. PubMed PMID: 30509312; PubMed Central PMCID: PMC6276157.

Ei ole antud taotluse kontekstis asjakohane, kuna on ülevaateartikkel, mitte kliinilise uuringu algne publikatsioon.

2: Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csőszi T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25. PubMed PMID: 30280635.

Käsitletud antud taotluses. Antud taotluse viide number 9. PDF fail publikatsioonist on lisatud antud taotlusele.

Samad andmed on samuti kantud Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfole.

3: Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Burke T. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. J Med Econ. 2018 Dec;21(12):1191-1205. doi: 10.1080/13696998.2018.1521416. Epub 2018 Sep 21. PubMed PMID: 30188231.

Ei ole antud taotluse kontekstis asjakohane, kuna on teise histoloogiaga (mitte-lamerakk) NSCLC patsientidel teostatud kuluefektiivsuse analüüs.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga hinnati uuringus KEYNOTE-407⁹, mis oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring.

Põhikriteeriumid uuringusse kaasamisel olid metastaatiline lamerakk-NSCLC, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest, ning patsient ei olnud varem saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi.

Uuringusse sobimatud olid patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis oli 2 aasta jooksul vajanud süsteemset ravi; meditsiiniline seisund, mille tõttu oli vajalik immunosupressioon; patsiendid, kes olid saanud >30 Gy rindkere kiiritusravi eelnenud 26 nädala jooksul.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest intravenoosse infusiooni ravirühmadest:

- Pembrolizumab 200 mg ja karboplatiin AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseel 200 mg/m² iga

	<p>21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nab-paklitakseel 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel. Pembrolizumabi manustati 1. päeval enne kemoteraapiat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platseebo ja karboplatiin AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseel 200 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nabpaklitakseel 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes platseebo iga 3 nädala järel. <p>Kokku randomiseeriti 559 patsienti. Uuringuvalimi peamised kliinilised tunnused olid: vanuse mediaan 65 aastat (vahemik: 29 kuni 88); 55% 65-aastased või vanemad; 81% meessoost; 7% valged; ECOG sooritusvõime staatus 0 (29%) ja 1 (71%); ning 8% ravieelselt olemasolevate ravitud peaju metastaasidega. Kolmekümne viiel protsendil oli PD-L1 ekspressiooni TPS < 1% [negatiivne]; 19% olid Ida-Aasia päritolu; ning 60% said paklitakseeli.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Pembrolizumab 200 mg ja karboplatiin AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseel 200 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nab-paklitakseel 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel. Pembrolizumabi manustati 1. päeval enne kemoteraapiat.</p> <p>Ravi pembrolizumabi või platseeboga jätkati kuni RECIST 1.1 järgi sõltumatu keskse hinnangu (ingl k <i>blinded independent central review</i>, BICR) korras defineeritud haiguse progressioonini, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST järgi defineeritud haiguse progressiooni, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai kliinilist kasu uurija hinnangul.</p> <p>Kasvaja staatuse hindamine viidi läbi iga 6 nädala järel kuni 18. nädalani, iga 9 nädala järel kuni 45. nädalani ja edaspidi iga 12 nädala järel.</p>

<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo ja karboplatiin AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseel 200 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nappaklitakseel 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes platseebo iga 3 nädala järel.</p> <p>Ravi pembrolizumabi või platseeboga jätkati kuni RECIST 1.1 järgi sõltumatu keskse hinnangu (ingl k <i>blinded independent central review</i>, BICR) korras defineeritud haiguse progressioonini, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST järgi defineeritud haiguse progressiooni, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai kliinilist kasu uurija hinnangul.</p> <p>Platseeborühmas pakuti patsientidele haiguse progressiooni korral pembrolizumabi monoterapiat.</p> <p>Kasvaja staatuse hindamine viidi läbi iga 6 nädala järel kuni 18. nädalani, iga 9 nädala järel kuni 45. nädalani ja edaspidi iga 12 nädala järel.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Keynote-407 publitseeritud andmete⁹ jälgimisperiod on 7,8 kuud.</p> <p>ESMO 2019 konverentsil avaldatud Keynote-407 lõppanalüüsi andmete¹⁵ jälgimisperiod on 14,3 kuud. Lõppanalüüsi andmed on väga küpsed – statistika põhineb andmetel, mille kohaselt kõigist uuringusse kaasatud 559st patsiendist on 365 (65%) surnud. Kuna 65% kõigist uuringusse kaasatud isikutest surnud, siis on uuringupopulatsiooni keskmiselt/tervikuna lõppanalüüsis jälgitud kauem kui 14,3 kuud ja täiendaval jälgimisel mediaan jälgimisaeg enam ei muutuks.</p> <p>Vatsavalt uuringupublikatsiooni⁹ lisa tabelile 1 oli lõppanalüüsi korral eeldatav aeg esimese patsiendi randomiseerimisest ~31 kuud.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (RECIST 1.1 järgi BICR hinnangul).</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Jälgimisajaga 7,8 kuud andmete alusel⁹:</p> <p>Üldelulemuse mediaan :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 15,9 kuud (95% CI 13,2-NA); • keemiaravi grupis 11,3 kuud (95% CI 9,5-14,8).

Üldine elulemus oli oluliselt pikem pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga haigetel võrreldes keemiaravi saanud haigetega: riski suhtarv (hazard ratio, HR) oli 0,64 (95% CI 0,49-0,85), p-väärtus < 0,0008.

Paremat üldelulemust pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis täheldati kõigis PD-L1 alagruppides. Üldelulemuse riski suhtarv (HR) oli pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupi kasuks vastavalt

- PD-L1 TPS <1% grupis HR=0,61 (95% CI 0,38-0,98)
- PD-L1 TPS \geq 1% ja <50% grupis HR=0,57 (95% CI 0,36 - 0,90)
- PD-L1 TPS \geq 50% grupis HR=0,64 (95% CI 0,37-1,10).

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 6,4 kuud (95% CI 6,2-8,3). Progressioonivaba elulemuse mediaan keemiaravi grupis oli 4,8 kuud (95% CI 4,3-5,7). Riski suhtarv progressiooni või surma osas oli HR=0,56 (95% CI 0,45-0,70), p-väärtus < 0,0001.

Jälgimisajaga 14,3 kuud lõppanalüüsi andmete alusel¹⁵:

Üldelulemuse mediaan :

- pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 17,1 kuud (95% CI 14,4-19,9);
- keemiaravi grupis 11,6 kuud (95% CI 10,1-13,7).

Üldine elulemus oli oluliselt pikem pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga haigetel võrreldes keemiaravi saanud haigetega: riski suhtarv oli HR=0,71 (95% CI 0,58-0,88).

Paremat üldelulemust pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis täheldati kõigis PD-L1 kategooriates, mida hinnati.

Üldelulemuse riski suhtarv oli pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupi kasuks vastavalt

- PD-L1 TPS <1% grupis HR=0,79 (95% CI 0,56-1,11)
- PD-L1 TPS \geq 1% ja <50% grupis HR=0,59 (95% CI 0,42 - 0,84)

	<p>- PD-L1 TPS $\geq 50\%$ grupis HR=0,79 (95% CI 0,52-1,21).</p> <p>Progressioonivaba elulemuse mediaan oli pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 8,0 kuud (95% CI 6,3-8,4).</p> <p>Progressioonivaba elulemuse mediaan keemiaravi grupis oli 5,1 kuud (95% CI 4,3-6,0).</p> <p>Riski suhtarv progressiooni või surma osas oli HR=0,57 (95% CI 0,47-0,69).</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus RECIST 1.1 järgi BICR hinnangul.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Jälgimisajaga 7,8 kuud andmete alusel⁹:</p> <p>Objektiivse ravivastuse määr (täielik ja osaline ravivastus) oli 58% (95% CI 52-64) pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis ja 38% (95% CI 33-44) keemiaravi grupis.</p> <p>Ravivastuse kestuse mediaan oli 7,7 kuud (95% CI 1,1+ - 14,7+) pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis ja 4,8 kuud (95% CI 1,3+ - 15,8+) keemiaravi grupis.</p> <p>Jälgimisajaga 14,3 kuud lõppanalüüsi andmete alusel¹⁵:</p> <p>Objektiivse ravivastuse määr (täielik ja osaline ravivastus) oli 62,6% pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis ja 38,4% keemiaravi grupis.</p> <p>Ravivastuse kestuse mediaan oli 8,8 kuud (95% CI 1,3+ - 28,4+) pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis ja 4,9 kuud (95% CI 1,3+ - 28,3+) keemiaravi grupis.</p>

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

<p>Väga sage (≥1/10)</p>	<p>Tabelis on toodud sagedasemate (uuringu Keynote-407 publikatsiooni⁹ Tabel 2, esinemissagedus ≥15% patsientidel vähemalt ühes grupis) kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine.</p> <table border="1" data-bbox="448 331 1385 1055"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th>Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=278)</th> <th>Keemiaravi (n=280)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>aneemia</td><td>53,2%</td><td>51,8%</td></tr> <tr><td>alopeesia</td><td>46,0%</td><td>36,4%</td></tr> <tr><td>neutropeenia</td><td>37,8%</td><td>32,9%</td></tr> <tr><td>iiveldus</td><td>35,6%</td><td>32,1%</td></tr> <tr><td>trombotsütopeenia</td><td>30,6%</td><td>23,2%</td></tr> <tr><td>kõhulahtisus</td><td>29,9%</td><td>23,2%</td></tr> <tr><td>söögiisu langus</td><td>24,5%</td><td>29,3%</td></tr> <tr><td>kõhukinnisus</td><td>23,0%</td><td>21,8%</td></tr> <tr><td>väsimus</td><td>22,7%</td><td>25,7%</td></tr> <tr><td>asteenia</td><td>21,6%</td><td>21,1%</td></tr> <tr><td>liigesvalu</td><td>20,5%</td><td>14,3%</td></tr> <tr><td>perifeerne neuropaatia</td><td>20,5%</td><td>16,1%</td></tr> <tr><td>oksendamine</td><td>16,2%</td><td>11,8%</td></tr> <tr><td>kõha</td><td>13,3%</td><td>16,8%</td></tr> <tr><td>hingamispuudulikus</td><td>12,9%</td><td>16,1%</td></tr> </tbody> </table> <p>Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 98,1% ja keemiaravi grupis 97,9%.</p>	Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=278)	Keemiaravi (n=280)	aneemia	53,2%	51,8%	alopeesia	46,0%	36,4%	neutropeenia	37,8%	32,9%	iiveldus	35,6%	32,1%	trombotsütopeenia	30,6%	23,2%	kõhulahtisus	29,9%	23,2%	söögiisu langus	24,5%	29,3%	kõhukinnisus	23,0%	21,8%	väsimus	22,7%	25,7%	asteenia	21,6%	21,1%	liigesvalu	20,5%	14,3%	perifeerne neuropaatia	20,5%	16,1%	oksendamine	16,2%	11,8%	kõha	13,3%	16,8%	hingamispuudulikus	12,9%	16,1%
Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=278)	Keemiaravi (n=280)																																															
aneemia	53,2%	51,8%																																															
alopeesia	46,0%	36,4%																																															
neutropeenia	37,8%	32,9%																																															
iiveldus	35,6%	32,1%																																															
trombotsütopeenia	30,6%	23,2%																																															
kõhulahtisus	29,9%	23,2%																																															
söögiisu langus	24,5%	29,3%																																															
kõhukinnisus	23,0%	21,8%																																															
väsimus	22,7%	25,7%																																															
asteenia	21,6%	21,1%																																															
liigesvalu	20,5%	14,3%																																															
perifeerne neuropaatia	20,5%	16,1%																																															
oksendamine	16,2%	11,8%																																															
kõha	13,3%	16,8%																																															
hingamispuudulikus	12,9%	16,1%																																															
<p>Immuunreaktsioonid</p>	<p>Tabelis on toodud sagedasemad (uuringu Keynote-407 publikatsiooni⁹ Tabel 3) spetsiifilised immuunraviga seotud kõrvaltoimed (ingl k <i>adverse events of interest</i>).</p> <table border="1" data-bbox="448 1346 1385 1917"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th>Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=278)</th> <th>Keemiaravi (n=280)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>kõik kokku</td><td>28,8%</td><td>8,6%</td></tr> <tr><td>hüpotüreosis</td><td>7,9%</td><td>1,8%</td></tr> <tr><td>hüpertüreosis</td><td>7,2%</td><td>0,7%</td></tr> <tr><td>pneumoniit</td><td>6,5%</td><td>2,1%</td></tr> <tr><td>infusioonireaktsioonid</td><td>2,9%</td><td>2,1%</td></tr> <tr><td>koliit</td><td>2,5%</td><td>1,4%</td></tr> <tr><td>hepatiit</td><td>1,8%</td><td>0</td></tr> <tr><td>rasked nahareaktsioonid</td><td>1,8%</td><td>0,4%</td></tr> <tr><td>hüpofüsiit</td><td>1,1%</td><td>0</td></tr> <tr><td>türoidiit</td><td>1,1%</td><td>0</td></tr> <tr><td>nefriit</td><td>0,7%</td><td>0,7%</td></tr> </tbody> </table> <p>Tabelis on toodud kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine. Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolizumab</p>	Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=278)	Keemiaravi (n=280)	kõik kokku	28,8%	8,6%	hüpotüreosis	7,9%	1,8%	hüpertüreosis	7,2%	0,7%	pneumoniit	6,5%	2,1%	infusioonireaktsioonid	2,9%	2,1%	koliit	2,5%	1,4%	hepatiit	1,8%	0	rasked nahareaktsioonid	1,8%	0,4%	hüpofüsiit	1,1%	0	türoidiit	1,1%	0	nefriit	0,7%	0,7%												
Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=278)	Keemiaravi (n=280)																																															
kõik kokku	28,8%	8,6%																																															
hüpotüreosis	7,9%	1,8%																																															
hüpertüreosis	7,2%	0,7%																																															
pneumoniit	6,5%	2,1%																																															
infusioonireaktsioonid	2,9%	2,1%																																															
koliit	2,5%	1,4%																																															
hepatiit	1,8%	0																																															
rasked nahareaktsioonid	1,8%	0,4%																																															
hüpofüsiit	1,1%	0																																															
türoidiit	1,1%	0																																															
nefriit	0,7%	0,7%																																															

	kombinatsioonis keemiaraviga grupis 10,8% ning keemiaravi grupis 3,2%.
Rasked kõrvaltoimed	<p>Raskeid (grade 3 või kõrgem) kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 69,8% ja keemiaravi grupis 68,2%.</p> <p>Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi kõigi ravimitega 13,3% pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupi patsientidest ning 6,4% keemiaravi grupi patsientidest.</p> <p>Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 8,3% ja keemiaravi grupis 6,4%.</p>

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.

Enamik uuringus kirjeldatud kõrvaltoimeid oli seotud keemiaraviga. 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.

Pembrolizumabiga seotud immuunreaktsioonide raviks kasutatakse glükokortikosteroide:

- 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul suukaudse ravina. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.
- 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni suukaudse ravina. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.

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.

Taotletav näidustus on nii FDA kui Euroopa Ravimiameti poolt registreeritud (vastavalt, 2018 ja 2019.a.)

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	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
-------------------	-------------	------------------------

<p>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</p>	<p>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</p>	<p>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</p>	
<p>Alagrupp metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea ravi patsientidel, kellel kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$</p> <p>Alternatiiv: pembrolizumab monoravina</p>	<p>248R Kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur</p>	<p>Täna on ESMO ja NCCN ravijuhises sellele patsiendirühma korral pembrolizumab monoterapiale antud mõnevõrra tugevam soovitus.</p> <p>Samuti, ravimi Keytruda toote omaduste kokkuvõttel on täna selle patsiendigrupi osas välja toodud: „NSCLC patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on kõrge, tuleb arvesse võtta kõrvaltoimete tekke riski kombinatsioonravi korral võrreldes pembrolizumabi monoterapiaga ning hinnata kombineeritud ravi kasu/riski suhet iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõigud 4.1, 4.4, 4.8 ja 5.1).“</p>	
<p>Alagrupp metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea ravi patsientidel, kellel kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $< 50\%$</p> <p>Alternatiiv: kopsukasvajate kemoterapiakuur</p>	<p>309R: NSCLC 1.rida sisaldab uuringu Keynote-407 võrdlusgrupis kasutatud ravimeid karboplatiin, paklitakseel. Ei sisalda nab-paklitakseeli. Taksaani kasutuse osas on oluline märkida järgnevat⁹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitakseel oli valitud taksaan 60,1% patsientidest Keynote-407 uuringus, ja • alagrupi analüüsides statistilist erinevust ei esinenud – nii OS kui PFS alaanalüüside usaldusvahemikud kattuvad. 		
<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>			
<p>Ravijuhise nimi</p>	<p>Ravijuhise ilmumise aasta</p>	<p>Soovitused ravijuhises Soovitused taotletava teenuse osas</p>	<p>Soovituse tugevus ja soovitus aluseks oleva</p>

		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	tõenduspõhisuse tase
1. ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>) ¹⁰	2018, online uuendus 18.september 2019	Keytruda (pembrolizumab) kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea raviks PD-L1 ekspressioonist sõltumata, heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1)	I,A; MCBS 4
		Alternatiiv PD-L1 TPS $\geq 50\%$, heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1): pembrolizumab monoteeraapia	I,A; MCBS 5
		Alternatiiv PD-L1 TPS $< 50\%$ heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1): kemoteeraapia (s.h. käsitletud taotluses) - atesolizumab kombinatsioonis keemiaraviga Alternatiiv PD-L1 TPS $< 50\%$ heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1) kellel on kasvajakoe kõrge TMB väärtus: - nivolumab+ipilimumab	- kemoteeraapia korral on küll välja toodud tõendusmaterjali osas I,A (nab-PC I,B) aga puudub MCBS skoor. Juhis toob välja sellel grupil pembrolizumab kombinatsiooni keemiaraviga eelistatuse - atesolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (I, B, MCBS hinnang puudub, elulemusandmed puuduvad, EMA näidustus puudub) - nivolumab + ipilimumab (I, A, MCBS hinnang puudub, EMA näidustus puudub)
2. NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) ¹¹	Versioon 7.2019 August 30, 2019	Taotletav teenus: Keytruda (pembrolizumab) kombinatsioonis keemiaraviga PD-L1 TPS $\geq 50\%$, heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1)	kategooria 1, (märkus-antud grupil on eelistatud alternatiivi all toodud pembrolizumab monoteeraapia)

		Alternatiiv PD-L1 TPS $\geq 50\%$: pembrolizumab monoterapia seisundis PS 0-2 olevatele patsientidele	kategooria 1 eelistatud
		Taotletav teenus: Keytruda (pembrolizumab) kombinatsioonis keemiaraviga PD-L1 TPS $< 50\%$, heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1)	kategooria 1 eelistatud

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Keytruda (pembrolizumab) on taotletaval patsiendigrupil näidanud kliinilises uuringus Keynote-407 statistiliselt ja kliiniliselt olulist efektiivsust ja ohutust ning näidustus registreeriti Euroopa Ravimiameti poolt 2019.a. aprillis.

Efektiivsus võrrelduna alternatiiviga (jälgimisajaga 14,3 kuud lõppanalüüsi andmete alusel¹⁵)

Üldelulemuse mediaan :

- pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 17,1 kuud (95% CI 14,4-19,9);
- keemiaravi grupis 11,6 kuud (95% CI 10,1-13,7).

Üldine elulemus oli oluliselt pikem pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga haigetel võrreldes keemiaravi saanud haigetega: riski suhtarv oli HR=0,71 (95% CI 0,58-0,88).

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 8,0 kuud (95% CI 6,3-8,4). Progressioonivaba elulemuse mediaan keemiaravi grupis oli 5,1 kuud (95% CI 4,3-6,0). Riski suhtarv progressiooni või surma osas oli HR=0,57 (95% CI 0,47-0,69).

Väljavõtte lõppanalüüsist¹⁵ :

Table 2. Summary of OS, PFS, ORR, DOR, and PFS2 in the Total Population (ITT) and Across PD-L1 TPS Groups

End Point	Total N = 559	TPS ≥50% N = 146	TPS 1–49% N = 207	TPS <1% N = 194
OS, HR (95% CI)	0.71 (0.58–0.88)	0.79 (0.52–1.21)	0.59 (0.42–0.84)	0.79 (0.56–1.11)
PFS, HR (95% CI)	0.57 (0.47–0.69)	0.43 (0.29–0.63)	0.52 (0.38–0.71)	0.67 (0.49–0.91)
ORR, pembrolizumab combination vs placebo combination	62.6% vs 38.4%	64.4% vs 30.1%	55.3% vs 42.3%	67.4% vs 41.4%
DOR, median (range), mo, pembrolizumab combination vs placebo combination	8.8 (1.3+ to 28.4+) vs 4.9 (1.3+ to 28.3+)	9.2 (2.7 to 25.8+) vs 4.6 (1.3+ to 28.3+)	10.4 (1.3+ to 28.4+) vs 4.8 (2.0 to 22.8+)	6.9 (1.4+ to 25.4+) vs 5.7 (1.4+ to 25.6+)
PFS2, HR (95% CI)	0.59 (0.49–0.72)	0.61 (0.40–0.91)	0.51 (0.37–0.72)	0.61 (0.44–0.85)

+, no progressive disease as of last disease assessment before data cutoff date.

Kõrvaltoimed võrreldes alternatiiviga

Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 98,1% ja keemiaravi grupis 97,9%.

Raskeid (grade 3 või kõrgem) kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 69,8% ja keemiaravi grupis 68,2%.

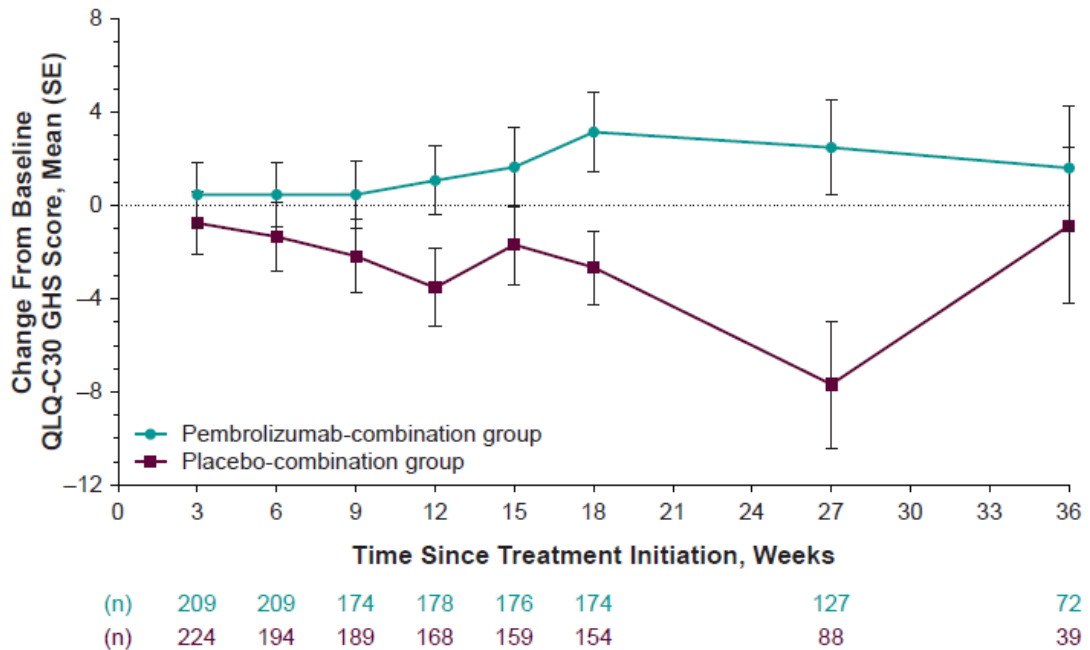
Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi kõigi ravimitega 13,3% pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupi patsientidest ning 6,4% keemiaravi grupi patsientidest.

Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 8,3% ja keemiaravi grupis 6,4%.

Elukvaliteet

Uuringu Keynote-407 käigus kogutud elukvaliteedi andmed on publitseeritud konverentsiettekande vormis ESMO 2018 konverentsil¹⁷. Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis säilis või paranes elukvaliteet võrreldes algse hinnanguga ja võrreldes kontrollrühmaga. Väljavõte lisatud postrist¹⁷:

Figure 2. Mean Change From Baseline in QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life Scores by Visit



Pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel maintained or improved quality of life compared with baseline and improved quality of life compared with placebo plus carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel

Ravijuhised

Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustus on ESMO ravijuhistes, PD-L1 ekspressioonist sõltumata, heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1) soovitatud tõendustasemega I,A; MCBS 4.

Keytruda (pembrolizumab) monoteeraapia on samal patsiendigrupil, PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ alagrupis, soovitatud tõendustasemega I,A; MCBS 5.

Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustus on NCCN ravijuhistes,

- PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $< 50\%$ heas üldseisundis olevatel patsientidel (PS0-1) alagrupis, tõendustasemega 1 kategooria, eelistatud.
- PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ alagrupis soovitatud tõendustasemega 1 kategooria (selles patsiendigrupis on juhise poolt eelistatud raviks pembrolizumab monoteeraapia, samuti kategooria 1).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
<p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus <i>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.</i></p>	
<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>Pembrolizumabi 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.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) AS Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.</p>	<p>Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p>
<p>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></p>	<p>Konkreetseid juhiseid ei ole.</p>
<p>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></p>	
<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p>	

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	<p>Konkreetselt taotletavat teenust (pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga metastaatilise lamerakulise NSCLC patsientidele) Eestis varasemalt osutatud ei ole.</p> <p>Eesti Haigekassa teenuste nimekirjas on 2019.a. teenus 248R Kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur.</p> <p>See teenus kehtib kopsuvähi korral patsientidele kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ning kellel ei esine EGFR – ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.</p>
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 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Pembrolizumabi manustatakse kombinatsioon-ravi osana 1 kord iga kolme nädala järel.	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	<p>Uute patsientide arv PD-L1 TPS < 1% või testimata: 48 patsienti</p> <p>PD-L1 TPS >= 1% ja <50%: 47 patsienti</p> <p>PD-L1 TPS >= 50%: 35 patsienti</p>	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	<p>Uute patsientide arv Sama kui 1 aasta.</p> <p>Jätkavad patsiendid Eeldame lihtsustatult, et 20% patsientidest jätkab eelmisel aastal alustatud ravi</p>	Sama	Sama
3. aasta	<p>Uute patsientide arv Sama kui 1 aasta.</p> <p>Jätkavad patsiendid Eeldame lihtsustatult, et 20% patsientidest jätkab eelmisel aastal alustatud ravi</p>	Sama	Sama
4. aasta	<p>Uute patsientide arv Sama kui 1 aasta.</p> <p>Jätkavad patsiendid Eeldame lihtsustatult, et 20% patsientidest jätkab eelmisel aastal alustatud ravi</p>	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>			

Eestis diagnoositi 2016 aastal 865 esmast kopsuvähi juhtu, 2012-2016 aasta keskmine oli 838 esmajuhtu¹⁶.

Eesti vähiregistri andmetel¹², moodustas lamerakk-NSCLC kõigist esmaselt diagnoositud kopsuvähi juhtudest ajaperioodil 2010-14 meestel 42% ja naistel 22% (keskmine meestel ja naistel kokku 36,8%).

Hinnanguliselt diagnoositakse Eestis aastas 800 esmast kopsuvähi juhtu. Umbes 15%-20% (120-150) patsientidest ei võimalda üldseisund süsteemravi tegemist.

Hinnanguliselt umbes 40% esineb lamerakk (300 patsienti).

Hinnanguliselt kuni 70% diagnoositakse haigus IV staadiumis sh esmased kaugelearenenud juhud ja retsidiivid pärast esmast kuratiivset ravi (200 patsienti).

I valiku keemiaravi võiks hinnanguliselt saada 80% patsientidest (170 patsienti).

Üldseisundi, spetsiifiliste kaasuvate haiguste või muude põhjuste tõttu on raviks sobivate patsientide arv tõenäoliselt väiksem (150 patsienti).

PD-L1 testimine

- Eeldame, et PD-L1 test tehakse 90% patsientidel.
- Tuginedes Keytruda NSCLC patsientide uuringute koondanalüüsile¹⁴, on ravinaiivsete patsientide jaotus on PD-L1 TPS skoori järgi järgmine:
 - PD-L1 TPS < 1%: 30% patsientidest
 - PD-L1 TPS >= 1% ja <50%: 40% patsientidest
 - PD-L1 TPS >= 50%: 30% patsientidest

Ülal toodud PD-L1 TPS jaotust kasutades saame arvutada 150 lamerakk NSCLC IV staadiumis patsientide arvu jaotuse vastavalt PD-L1 TPS skoorile:

PD-L1 TPS < 1% või testimata: = 60 patsienti

PD-L1 TPS >= 1% ja <50%: = 50 patsienti

PD-L1 TPS >= 50%: = 40 patsienti

Uuringu Keynote-407 lõppanalüüsi alusel (mediaan jälgimisaeg 14,3 kuud) sai algselt määratud ravi veel 14,4% pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupi patsientidest ja 1,8% keemiaravi grupi patsientidest.

Selle alusel eeldame siinkohal lihtsustatult, et kuni 20% patsientidest jätkab ravi järgmisel aastal.

Lisamärkus patsientide arvu osas :

Ülal toodud patsientide arv võib-olla osaline ülehinnang. Seda sellepärast, et

/ Eesti Vähiregistri andmetel¹² oli 2010-2014.a. 37% patsientidest 75 aastased või vanemad.

/ Ravimi Keytruda (pembrolizumab) toote omaduste kokkuvõttel on kombinatsioonravi kontekstis välja toodud :

„≥ 75-aastaste patsientide kohta on vähe ohutuse ja efektiivsuse andmeid. ≥ 75-aastaste patsientide puhul tuleb pembrolizumabi kombinatsioonravi kasutada ettevaatusega, pärast võimaliku kasu/riski suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõik 5.1).“

Ravi mediaan kestvuse info

Uuringu Keynote-407 lõppanalüüs¹⁵ toob välja, et pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga mediaan ravi kestvus oli 7,1 kuud (0,1-26,3 kuud), mis vastab arvutuslikult 11,3 kolmenädalasele ravikuurile.

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>55%-60%</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>5%</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>30%-35%</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</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	<p>Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419</p> <p>Teenusele lisandub biomarkeri PD-L1 immunohistokeemiline analüüs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823, ▪ Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. <p>Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud ning heaks kiidetud testiga. PD-L1 ekspressiooni määramine on juba rutiinselt kasutuses kliinilises praktikas, mistõttu teenuse lisandumisel testimise kulu ei suurene.</p>
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Samad teenused
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 asendamise teenuse osutamise kordades).</i>	<p>Patsiendid, kellel PD-L1 TPS \geq 50%</p> <ul style="list-style-type: none"> - asendaks teatud patsientidel pembrolizumab monoterapia koodi. <p>Patsiendid, kellel PD-L1 TPS $<$ 1% ning Patsiendid, kellel PD-L1 TPS \geq 1% ja $<$ 50%</p> <ul style="list-style-type: none"> - asendaks koodi 309R „kopsukasvajate kemoterapiakuur“
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas	Teenuse puhul ei lisandu uusi ravijuhte, sest patsientidel tehakse keemiaravi asemel keemiaravi

<i>teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	koos immuunraviga.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused - (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasise 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.	-
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetuslehel 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 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 : 50 99 207

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 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>
UK NICE	11.september 2019	Kättesaadavaks tehtud CDF raames kõikidele näidustatud patsientidele. - ravi kuni 2 aastat - konfidentsiaalne kulujagamislepe
SMC	9.september 2019	Kättesaadavaks tehtud patsientidele kelle PD-L1 TPS skoor on alla 50% või ei ole määratav - ravi kuni 2 aastat - konfidentsiaalne kulujagamislepe
Taotletud näidustus on registreeritud 2019.a esimesel poolaastal ja		

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

teiste suuremate hindamisasutuste kulutõhususe hindamised ei ole veel lõpule jõudnud.		
<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>		
Ei ole kohaldatav		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>		<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 oleks vaja teenuse kirjelduses täpsustada näidustust ja tuua ära juhistes soovitatud patsientide üldseisundi tasemed.</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>		Puudub.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>		Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Jah
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>		
Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks oleks vaja teenuse kirjelduses täpsustada näidustust ja tuua ära juhistes soovitatud patsientide üldseisundi tasemed.		

13. Kasutatud kirjandus

1. *Rahvusvaheline vähistatistika GLOBOCAN 2018*
<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Vähihaigestumus Eestis 2016
Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister
https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus_Eestis_2016.pdf
3. Cetin K, Ettinger DS, Hei YJ, O'Malley CD. Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol.* 2011;3:139-48. doi:10.2147/CLEP.S17191. Epub 2011 Apr 28. PubMed PMID: 21607015; PubMed Central PMCID: PMC3096514.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096514/>
4. Vähielulemus leviku järgi diagnoosimisel, Eesti 2010–2014
Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister
https://www.tai.ee/images/V%C3%A4hielulemus_leviku_j%C3%A4rgi_diagnoosimisel_Eesti_2010_2014.pdf
5. American Cancer Society 2013: NSCLC,
<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html>
6. National Cancer Institute 2012, <https://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2012>.
7. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol.* 2010 Jan;5(1):29-33. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c5920c. PubMed PMID: 19952801.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952801>
8. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
9. Paz-Ares L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25. PubMed PMID: 30280635.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>
10. Planchard D et al.; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192-iv237.
Eelmise versiooni juhis ei ole lisatud taotlusele

Online update 18 September 2019.

<https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

Uuendatud juhised on lisatud taotlusele.

11. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhised.
Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines Version 7.2019 August 30, 2019.
<https://www.nccn.org/>
12. Aareleid T, Zimmermann ML, Baburin A, Innos K. Divergent trends in lung cancer incidence by gender, age and histological type in Estonia: a nationwide population-based study. BMC Cancer. 2017 Aug 30;17(1):596. doi:10.1186/s12885-017-3605-x. PubMed PMID: 28854969; PubMed Central PMCID: PMC5577806.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854969>
13. Keytruda tooteinfo, alla laetud Ravimiameti ravimiregistrist 12.november 2019.
14. Aggarwal, C., et al., Prevalence of PD-L1 Expression in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Screened for Enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. Ann Oncol, 2016. 27(Suppl): p. 1060P.
Poster on lisatud taotlusele
15. ESMO 2019 poster ettekanne
Paz-Ares L et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2).
Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394
<https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2019-Congress/Pembrolizumab-pembro-chemotherapy-chemo-in-metastatic-squamous-NSCLC-final-analysis-and-progression-after-the-next-line-of-therapy-PFS2-in-KEYNOTE-407>
16. Päring TAI Tervisestatistika andmebaasis : PK10: Pahaloomuliste kasvaja esmasjuhude paikme, soo ja vanuserühma järgi. ..Hingetoru, bronh, kops (C33-C34), mehed ja naised kokku, 2012-2016.
17. Mazieres J et al. Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab or Placebo Plus Carboplatin and Paclitaxel or Nab-paclitaxel in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Data From KEYNOTE-407.
ESMO 2018 poster ettekanne. Poster on lisatud taotlusele.

14. Lisa 1

Käesoleva taotluse sisuks on uue teenuse lisamine - pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga metastaatilise lamerakk NSCLC esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele.

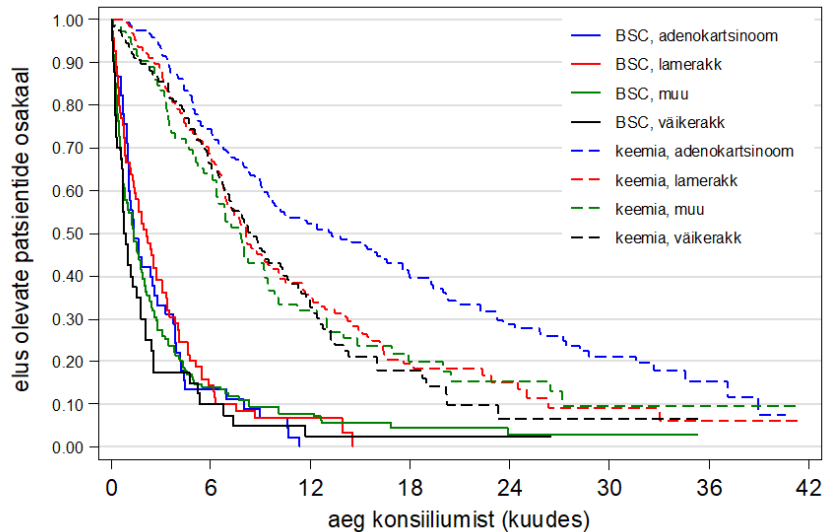
III faasi kliinilise uuringu Keynote-407 alusel pikendas pembrolizumabi lisamine keemiaravile keskmist elulemust 5,5 kuud (17,1 kuud vs 11,6 kuud; HR=0,71; 95% CI 0,58 – 0,88). Keskmise elulemuse paranemine oli sarnane kõigis PD-L1 ekspressiooni alagruppides (st kasvajakoes PD-L1 <1%, 1%-49%, >50%).

Mitte-lamerakk NSCLC patsientidega võrreldes on lamerakk NSCLC patsientide elulemus halvem. Elulemuse erinevus on kirjeldatud nii lokaalselt levinud (sh opereeritud patsientidel) kui ka levinud haigusega patsientidel.

Levinud mitte-lamerakk NSCLC ravis kasutatakse muuhulgas säilitusravi pemetrekseediga. Lisaks

esineb umbes 15% mitte-lamerakk NSCLC patsientidest spetsiifiline geenimuutus kas EGFR või ALK geenis, mille korral on valikravi spetsiifiline türosiinkinaasi inhibiitor. Tingituna nii haiguse erinevast bioloogiast kui ka raviviiside erinevusest on levinud adenokartsinoomiga (mitte-lamerakk) ja lamerakk ning muu histoloogiaga patsientide keskmine elulemus erinev ka Eesti andmetel.

Joonis 1. Levinud kopsuvähi patsientide (N=489) üldine elulemus PERHi Rindkerekasvajate andmekogu põhjal histoloogia järgi (adenokartsinoom 13,3 kuud vs muu histoloogia 8,1 kuud; HR=0,61; 95% CI 0,49-0,76).



Keynote-407 uuringus paranes keskmine elulemus pembrolizumabi lisamisel standardravi keemiaraviga võrreldes 5,5 kuud. Mitte-lamerakk NSCLC patsientidel tehtud sarnastes uuringutes on üldise elulemuse paranemine immuunravi lisamisel olnud oluliselt suurem (10 kuud ja rohkem). Ülaltoodud andmed kinnitavad, et lamerakk NSCLC patsientidel on prognoos halvem, mistõttu on ka suuremat absoluutset elulemuse kasvu oluliselt raskem saavutada.

Taotluse esitamise kuupäev	22.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Kersti Oselin</i> <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	