

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	L. Puusepa tn 2 // 4 // 6 // 8, Tartu, 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Helis Pokker
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	helis.pokker@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	Immuunravi atesolizumabiga PD-L1 positiivse ($\geq 5\%$) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea valikus, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

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

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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Käesoleva taotluse eesmärk on rahastada uut ja efektiivset immuunravimit atezolizumab lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu ja kelle kasvaja ekspresseerib PDL1 $\geq 5\%$.

Täna puudub nimetatud patsientide kontingendil standardravi.

Tecentriq (atezolizumab) on humaniseeritud IgG1 tüüpi programmeeritud rakusurm-ligand 1 (*programmed cell death-ligand 1*; PD-L1) vastane monoklonaalne antikeha. PD-L1 ekspresseeritaks kasvajarakkudel ja/või kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel ning see soodustab kasvajakasvatase immuunvastuse inhibeerimist kasvaja mikrokeskkonnas (stroomas). PD-L1 seondumine T-rakkudel ja antigeneeni esitlevatel rakkudel leiduvate PD-1 ja B7.1 retseptoritega pärsib tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust, T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist. Atezolizumab seondub otseselt PD-L1-ga ja blokeerib ligandi seondumise retseptoritega (PD-1 ja B7.1). Selle tagajärjel reaktiveerub kasvajakasvatane immuunsus. Kuna atezolizumab ei mõjuta PD-L2 seondumist PD-L-ga (signaal säilib), ei teki antikehast sõltuvat rakulist toksilisust.

Atezolizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina fikseeritud annuses 840 mg iga kahe, 1200 mg iga kolme või 1680 mg iga nelja nädala tagant kuni kliinilise toime kadumiseni või talumatu kõrvaltoime tekkeni. Esimese infusiooni kestvus on 60 minutit. Kui esimene infusioon on hästi talutav, võib kõik järgnevad infusioonid manustada 30 minuti jooksul.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

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 hulga“

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><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></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalne kartsinoomi patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu (esmane ravivalik) ja kelle kasvaja ekspresseerib PDL1 ($\geq 5\%$).</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Uroteliaalne kartsinoom ehk transitoorakuline vähk on kõige sagedamini esinev kuse-elundkonna kasvaja. Sellest 90-97% lokaliseerub põies, 8% neeruvaagnas ja 2% kusejuhas või kusitis.</p> <p>Esinemissagedus maailmas on kasvava trendiga, hetkel 3% kõikidest vähkidest. Sageduselt 9. kohal vähkide seas. Meestel sageduselt 4. vähk, naistel 19. kohal. Meeste-naiste haigestumise suhe 3:1. Esmane diagnoos 90% juhtudest >55 aasta vanuses.</p> <p>Diagnoosimise hetkel on 10% patsientidest kaugelearenenud haigusega ja tsiplatiinile sobimatute patsientide üldelulemuse mediaan jääb alla 10 kuu. Plaatina preparaati (tsiplatiini) ei talu nendest pooled ja seetõttu neil puudub tänaseni efektiivne ja ohutu standardravi.</p> <p>IV staadiumi uroteliaalse kartsinoomi 5-aasta elulemus on 5% ja see pole viimase 30 aastaga muutunud.</p> <p>Haiguse esmased sümptomid on hematuuria, urineerimissageduse muutus, düsuurilised vaevused. Kaugelearenenud haiguse korral võib esineda seljavalu, isu langust, jalgade turseid, luuvalusid.</p> <p>Kaugelearenenud põievähi korral on suur kliiniline vajadus efektiivse ja hästi talutava ravi järgi patsientidel, kes ei talu tsiplatiinravi esimeses reas, kuna neil puudub siiani standardravi. Sellistel patsientidel on võimalus kasutada immuunkontrollpunkti inhibiitorit - atesolizumabi. Uroteliaalne kartsinoom on kasvaja, mille ravis on oluline roll immuunvastusel. Kuna immuunravi korral on ravivastuse tekkimine erinev teistest süsteemravidest (keemia- ja bioloogiline sihtmärkravi), siis pole õige hinnata seda RECIST1.1 kriteeriumide alusel. Immuunravi ravivastuse tekkimine võtab kauem aega ja ravi alguses võivad kasvajakolded suurened. Seetõttu on immuunravi uuringutes lubatud ravida kuni kliinilise kasu lõppemiseni mitte esimese haiguse progressioonini RECIST1.1 järgi. Lisaks on uuringutes kasutati lisaks RECIST 1.1 kriteeriumidele ka modifitseeritud RECIST kriteeriume, mis võimaldab paremini arvestada immuunravi eripära. Hiljuti publitseeritud meta-analüüsis, mille eesmärgiks oli hinnata ajalooliste ravimeetodite efektiivsust tsiplatiin talumatute patsientide seas, raporteeriti karboplatiini + gemtsitabiini üldelulemuse mediaaniks kõigest 8.4 kuud.⁵</p> <p>Uuringutes on raporteeritud, et tsiplatiini talumatud patsiendid, kellel on PS 2 ja GFR väiksem kui 60 mL/min jääb üldise ravivastuse määr (RR) karboplatiini + gemtsitabiini ja metotreksaat/karboplatiin/vinblastiiniga 20- 26% piiresse.⁶⁻⁸</p> <p>Autorid on järeldanud, et patsiendid, kellele ei sobi tsiplatiini sisaldav ravi, ei saa kasu</p>	

karboplatiini + gemtsitabiinile ega metotreksaat/karboplatiin/vinblastiinile põhinevast keemiaravi kombinatsioonist ja patsiendi grupele on vaja alternatiivseid raviskeeme. ⁹⁻¹¹

1. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602–4608.
2. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30: 191–199.
3. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 27: 49–61.
4. Necchi A, Sonpavde G, Lo Vullo S et al. Nomogram-based prediction of overall survival in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving first-line platinum-based chemotherapy: retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). *Eur Urol* 2017; 71: 281–289.
5. Freshwater et al. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Response to First-Line Therapies for Advanced/Metastatic Urothelial Cancer Patients Who Are Cisplatin Ineligible. *American Journal of Clinical Oncology: October 2019 - Volume 42 - Issue 10 - p 802–809*
https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Citation/2019/10000/Systematic_Literature_Reviewand_Meta_Analysis_of.11.aspx
6. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 2012. 23: 406.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Comparative+effectiveness+of+cisplatin-based+and+carboplatin-based+chemotherapy+for+treatment+of+advanced+urothelial+carcinoma>
7. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 5634.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
8. De Santis M, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30: 191–199
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

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).

Tänaseks on avaldatud kahe kliinilise uuringu andmed atezolizumab monoravi kohta uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi tsiplatiinravi – üheharuline II-faasi uuring IMvigor-210 (kohort 1) ja III-faasi randomiseeritud 3-haruline platseebokontrollitud osaliselt pimendatud uuring IMvigor-130.

1. J. Rosenberg, J. Hoffman-Censits, T. Powles, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016.
2. A. Balar, M. Galsky, J. Rosenberg, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016
3. A. Necchi, R. W. Joseph, Y. Loriot, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Annals of Oncology*, 2017
4. T. Powles, Y. Loriot, I. Durán, et al. IMvigor211: A Phase III Randomized Study Examining Atezolizumab vs. Chemotherapy for Platinum-Treated Advanced Urothelial Carcinoma, EAS 2017, oral presentation

<p>5. E. Grande, M.D. Galsky, J.Á.A. Arija, et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2019, LBA_14PR, oral presentation</p>																																					
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel – IMvigor-210 kohort 1 tulemused</p>																																					
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostumus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>IMvigor-210: uuringusse värvati 429 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti, kelle kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min. Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni järgi. PD-L1 ekspressiooni mõõdeti Ventana (SP142) IHC testiga kasvajakoeist immuunrakkudel (<i>immune cells; IC</i>).</p> <p>IC2/3 – PD-L1 ekspressioon väljendunud $\geq 5\%$ rakkudest, IC1 – PD-L1 ekspressioon väljendunud 1-4% rakkudest, IC0 – PD-L1 ekspressioon väljendunud $< 1\%$ rakkudest</p> <p><u>Uuringus oli kaks kohorti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kohort 1: 119 ravi naiivset tsisplatiinile sobimatut patsienti, ECOG 0-2. Keskmise vanus 73 aastat (51-92), mehi 81%. Perioperatiivset keemiaravi olid saanud 19%. PD-L1 ekspressiooni esines vastavalt: IC2/3=27%; IC1=40% ja IC0=33%. keskmine jälgimise aeg 17,2 kuud. kohort 2: 310 patsienti, kelle haigus progresseerus plaatinapõhise keemiaravi ajal või järgselt, ECOG 0-1. Keskmise vanus 66 aastat (32-91), 78% olid mehed. 75% oli primaartuumor põies. 78% olid saanud varasemat süsteemset ravi. PD-L1 ekspressiooni esines vastavalt: IC2/3=32%; IC1=35% ja IC0=33%. 																																				
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Atezolizumab monoravi 1200 mg veenisisesse infusioonina iga 3 nädala tagant:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohort 1 ravi kestis kuni haiguse progressioonini Kohort 2 ravi kestis kuni kliinilise kasu lõppemiseni 																																				
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>võrdlusrühma ei olnud</p>																																				
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Mai 2014 – september 2015</p>																																				
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Objektiivse ravivastuse määr (ORR):</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohort 1 ravivastust hindas sõltumatu komitee RECIST ver 1.1 kriteeriumide järgi. 																																				
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Kohort 1:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>n=</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>ORR</th> <th>DoR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>119</td> <td>11</td> <td>16</td> <td>23% (16-31)</td> <td>NE (14,1-NE)</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>32</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>28% (14-47)</td> <td>NE (11,1-NE)</td> </tr> <tr> <td>IC1/2/3</td> <td>80</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>24% (15-35)</td> <td>NE (NE)</td> </tr> <tr> <td>IC1</td> <td>48</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>21% (10-35)</td> <td>NE (NE)</td> </tr> <tr> <td>IC0</td> <td>39</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>21% (9-36)</td> <td>NE (12,8-NE)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR – complete response, täisravivastus PR – partial response, osaline ravivastus ORR – objective response rate, objektiivse ravivastuse määr DoR – duration of response, ravivastuse kestvus</p>	pts-did	n=	CR	PR	ORR	DoR	kõik	119	11	16	23% (16-31)	NE (14,1-NE)	IC2/3	32	4	5	28% (14-47)	NE (11,1-NE)	IC1/2/3	80	8	11	24% (15-35)	NE (NE)	IC1	48	4	6	21% (10-35)	NE (NE)	IC0	39	3	5	21% (9-36)	NE (12,8-NE)
pts-did	n=	CR	PR	ORR	DoR																																
kõik	119	11	16	23% (16-31)	NE (14,1-NE)																																
IC2/3	32	4	5	28% (14-47)	NE (11,1-NE)																																
IC1/2/3	80	8	11	24% (15-35)	NE (NE)																																
IC1	48	4	6	21% (10-35)	NE (NE)																																
IC0	39	3	5	21% (9-36)	NE (12,8-NE)																																
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> progressioonivaba elulemus (PFS) ja ravivastuse kestvus (DOR): 																																				

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kohort 1 tulemusi hindas sõltumatu komitee RECIST 1.1 järgi ▪ kohort 2 tulemusi hindas nii sõltumatu komitee (RECIST ver 1.1) kui uurija (modifitseeritud RECIST) kriteeriumide järgi • üldelulemus (OS) ja 1-aasta üldelulemuse määr ohutus, taluvus, farmakokineetika ja ravimivastaste antikehade hindamine 																						
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Progressioonivaba elulemus (PFS), Kohort 1 (tsisplatiin-sobimatud, esmane ravivalik):</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>RECIST 1.1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>2,7 kuud (2,1-4,2)</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>4,1 kuud (2,3-11,8)</td> </tr> <tr> <td>IC1</td> <td>2,1 kuud (2,1-5,4)</td> </tr> <tr> <td>IC0</td> <td>2,6 kuud (2,1-5,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Üldelulemus (OS), Kohort 1 (tsisplatiin-sobimatud, esmane ravivalik):</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>OS</th> <th>12-kuu OS määr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>15,9 kuud (10,4-NE)</td> <td>57% (48-66)</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>12,3 kuud (6,0-NE)</td> <td>52% (35-70)</td> </tr> <tr> <td>IC0/1</td> <td>19,1 kuud (9,8-NE)</td> <td>59% (48-70)</td> </tr> </tbody> </table>	pts-did	RECIST 1.1	kõik	2,7 kuud (2,1-4,2)	IC2/3	4,1 kuud (2,3-11,8)	IC1	2,1 kuud (2,1-5,4)	IC0	2,6 kuud (2,1-5,7)	pts-did	OS	12-kuu OS määr	kõik	15,9 kuud (10,4-NE)	57% (48-66)	IC2/3	12,3 kuud (6,0-NE)	52% (35-70)	IC0/1	19,1 kuud (9,8-NE)	59% (48-70)
pts-did	RECIST 1.1																						
kõik	2,7 kuud (2,1-4,2)																						
IC2/3	4,1 kuud (2,3-11,8)																						
IC1	2,1 kuud (2,1-5,4)																						
IC0	2,6 kuud (2,1-5,7)																						
pts-did	OS	12-kuu OS määr																					
kõik	15,9 kuud (10,4-NE)	57% (48-66)																					
IC2/3	12,3 kuud (6,0-NE)	52% (35-70)																					
IC0/1	19,1 kuud (9,8-NE)	59% (48-70)																					

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel – IMvigor-130 tulemused	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>IMvigor-130: uuringusse värvati 1213 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti (tsiplatiinile sobilikud ja mittesobilikud), kes polnud eelnevalt metastaatilise haiguse jaoks süsteemset ravi saanud (ehk esimene ravirida). Patsientide ECOG PS oli ≤ 2. Patsiendid randomiseeriti kolme ravirühma:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. atesolizumab + platinapõhine keemiaravi (n=451) B. atesolizumabi monoravi (n=362) C. platseebo + platinapõhine keemiaravi (n=400) <p>Uuringusse kihistati patsiendid vastavalt PDL1 ekspressioonile, Bajorin riski skoorile ja uurija poolt valitud keemiaravi valikule. Taotluse seisukohast on relevantne vaadata atesolizumabi monoravi tulemusi tsisplatiinile sobimatutel patsientidel (B haru). B haru oli patsientide keskmine vanus 67 a (36-87), neist ECOG 0 – 43%, ECOG 1 – 48% ja ECOG 2 – 9%. PDL1+ ($\geq 5\%$) – 24%, PDL1+ (1-4%) – 44% ja PDL1negatiivseid – 31%. Tsiplatiinravile sobimatuid 30%</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Atesolizumabi monoravi kasutus tsisplatiinile sobimatutel patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PDL1.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	keemiaravi
4.2.4 Uuringu pikkus	Juuni 2016 – november 2020
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uurija poolt hinnatud PFS ja OS (A haru vs C haru) Üldine elulemus (OS) B haru vs C haru
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Jälgimisperiood 11,8 kuud B haru vs C haru (ITT): OS 15,7 kuud atesolizumab monoraviga 13,1 kuud keemiaraviga (HR=1,02; 95%CI: 0,83-1,24) B haru vs C haru (PDL1+ ≥5%): OS atesolizumab monoraviga pole veel saavutatud (NE) ja 17,8 kuud keemiaraviga (HR=0,68; 95%CI: 0,43-1,08)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Üldise ravivastuse määr (ORR) Ravivastuse kestvus (DoR) 1-, 2- ja 3-aasta üldise elulamise määr 6-kuu intervalliga progressioonivaba elulemuse määr
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	ORR atesolizumabi monoraviga 23%, millest 6% täisravivastus ja 17% osaline ravivastus; keemiaraviga 44% DoR mediaani pole atesolizumabi monoraviga veel saavutatud, keemiaraviga 7,6 kuud

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)	kusetee infektsioon, söögiisu vähenemine, köha, hingeldus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, nahalööve, sügelus, liigesvalu, seljavalu, lihas-skeleti valu, palavik, väsimus, astenia
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	trombotsütopeenia, infusiooniga seotud reaktsioonid, hüpotüreos, hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperglükeemia, hüpotensioon, pneumoniit, hüpoksia, ninakinnisus, nasofarüngiit, kõhuvalu, koliit, düsfaagia, orofarüngeaalne valu, ASAT ja/või ALAT aktiivsuse suurenemine, hepatiit, gripitaoline haigus, külmavärinad
Masked kõrvaltoimed (grade 3-4)	monoteraapia korral 15% juhtudest
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfii nravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	

Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), vajadusel hüdrokortisooni sisaldavat salvi ning rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.

Immunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone:

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

Immuunravi kõrvaltoimete käsitlemiseks on olemas ESMO poolt väljatöötatud juhised .
(www.esmo.org)

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. kusepõie ja kuseteede kasvaja keemiaravi	karboplatiin + gemtsitabiiniga	Efektiivsus madalam vs. tsisplatiini sisaldav raviskeem. ESMO 2014.a. [I, A] ¹⁸ Efektiivne alternatiiv keemiaravina puudub
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud

ravijuhistes			
<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>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. EAU https://uroweb.org/guide/line/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/	2018	PDL1-inhibiitorid (pembrolizumab või atesolizumab) monoravina tsiplatiinile sobimatutel patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PDL1	<i>strong recommendation</i>
2. NCCN https://www.nccn.org/practitioner_guidelines/pdf/bladder.pdf	2019	atesolizumab monoravi tsiplatiinile sobimatutel patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PDL1	<i>category 2a</i>
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhise raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p> <p>Nii II kui III faasi uuring on näidanud atesolizumabi efektiivsust ja head taluvust patsientide populatsioonis, kes tsiplatiinravi ei tälu ja kellel praktiliselt puudub süsteemravi võimalus. Atezolizumabiga saavutati tsiplatiin-sobimatu uroteliaalne kartsinoom esmavaliku ravis</p> <ul style="list-style-type: none"> • üldelulemuse mediaan 15,9 kuud (võrdluseks keemiaraviga vaid 9,3 kuud) • 1-aasta üldelulemuse määr 57% • 9% patsientidest saavutas täieliku ravivastuse <p>Varasema raviga pole sellised patsiendid kunagi nii häid ravitulemusi saavutanud!</p> <p>IMvigor-210 uuringu 1. kohordi efektiivsusandmed pikema jälgimisperioodi (29,3 kuud) jooksul näitavad, et ravile reageerinud patsiendid (ORR=24%) püsivad pikalt ravil (<i>not reached yet</i>) ja see väljendub paremas üldises elulemuses (OS=16,3 kuud), 12-kuu üldise elulemuse määr 58%. Samuti sobis atesolizumab ka üle 80 a vanustel patsientidele, kelle saavutati hea üldine ravivastus (ORR=28%) ja üldise elulemuse mediaan 21,4 kuud. (ASCO 2018, abs 4523, Balar et al. Balar, et al. Long-term outcomes from IMvigor210 demonstrated that efficacy and safety of atezolizumab in mUC was generally consistent between elderly patients and the overall study population. ASCO GU 2019, abstr 394 (https://meetinglibrary.asco.org/record/169651/abstract))</p> <p>IMvigor-130 andmed kinnitavad IMvigor-210 uuringu andmeid ja näitavad selgelt, et PDL1+ kasvajaga patsiendid saavad atesolizumabist suuremat kliinilist kasu.</p>			

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>Atesolizumab 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 tavapärase ning mingeid erinõudeid ei kohaldu. Atesolizumabi monoravi soovitatav annus on 840 mg iga kahe nädala järel või 1680 mg iga nelja nädala järel.</p>	
<p>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</p>	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Taotletav teenus on ambulatoorne raviteenus, mida võivad osutada tervishoiuasutused, kes omavad ambulatoorse onkoloogilise raviteenuse osutamiseks vastavat tegevusluba. Vastavalt: Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum, Ida- Tallinna Keskhaigla ning Pärnu Haigla koostöös Põhja-Eesti Regionaalhaiglaga.</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Tervishoiuteenus on ambulatoorne kui patsiendi pooled faktorid ei nõua teenuse läbiviimist statsionaarses osakonnas (üldseisund, haigusest tulenevad vaevused)</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Onkoloogiline raviteenus</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Eitada 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>Vastavad andmed puuduvad.</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>	

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad kasvajakasvaja ravite manustamise ja käitlemise osas eriväljaõppe saanud õed.

Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

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

Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.

Eestis kõigis kolmes suuremas haiglas (PERH, TÜK ja ITK) on tänaseks praktikasse juurutatud meetod PD-L1 ekspressiooni määramiseks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Konkreetset taotletavat teenust Eestis varasemalt osutatud ei ole. Immuunravi PD-1/ PD-L1 antikehaga osutatakse metastaatilise melanoomi, kopsuvähi, neeruvähi ning Hodgkini tüüpi lümfoomi diagnoosiga patsientidele .
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 ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Ühele raviarvele kodeeritakse 1 teenuskood	
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	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku

		<i>algusest</i>	
1. aasta	11	Ravijuhude arv sõltub ravimi manustamise intervallist (2 nädalat vs 4 nädalat)	Esimesel aastal võiks teenuseosutamise jaotada üldiselt 50% aasta esimesel poolel ja 50% teisel poolaastal – seega orienteeruvalt 192 korda 2-nädalase intervalliga
2. aasta	13	Ravijuhude arv sõltub ravimi manustamise intervallist (2 nädalat vs 4 nädalat)	Arvestuslik loogika võiks olla analoogne esimese aastaga: 50% eelnevast aastast ravi jätkavaid patsiente, kes ei jätka ravi kogu aasta vältel ja 50% alustavaid patsiente. Orienteeruv kordade arv 228 2-nädalase ravi intervalliga
3. aasta	15	Ravijuhude arv sõltub ravimi manustamise intervallist (2 nädalat vs 4 nädalat)	Arvestuslik loogika võiks olla analoogne esimese aastaga: 50% eelnevast aastast ravi jätkavaid patsiente, kes ei jätka ravi kogu aasta vältel ja 50% alustavaid patsiente. Orienteeruv kordade arv 276 2-nädalase ravi intervalliga
4. aasta	15	Ravijuhude arv sõltub ravimi manustamise intervallist (2 nädalat vs 4 nädalat)	Arvestuslik loogika võiks olla analoogne esimese aastaga: 50% eelnevast aastast ravi jätkavaid patsiente, kes ei jätka ravi kogu aasta vältel ja 50% alustavaid patsiente. Orienteeruv kordade arv 276 2-nädalase ravi intervalliga

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Eesti Vähiregistri 2015 aasta andmetel diagnoositi 226 ja 2014 diagnoositi 190 kusepõie ja kuseteede kasvajate esmasjuhtu, millest enamiku (97%) moodustas kusepõie kasvaja.

IV staadiumi osakaal diagnoositud patsientidest on umbes 20%, seega 2015 aastal 45 patsienti. Lisaks lisanduvad haiguse progresseerumise tõttu patsiendid, kelle haigus on algselt olnud diagnoositud II-III staadiumis. Eesti surma põhjuste registri andmetel on uroteliaalvähk ligikaudu

110 juhul surmapõhjuseks igal aastal.

Immuunravi vajavate isikute arvu prognoosi aluseks on võetud Eesti Vähiregistri andmed ja surma põhjuste registri andmed, mille põhjal arvestuslikult mingil hetkel IV staadiumi uroteliaalvähiga ravivajajaid on ligikaudu 100 patsienti aastas.

Nendest ei sobi tsisplatiin põhisele ravile ligikaudu 50% patsientidest ehk 50 patsienti, üldseisundi tõttu ravile sobivaid on nendest ligikaudu 40-45 patsienti. Nendest omakorda ligikaudu 30% on PD-L1 ekspresiooniga $\geq 5\%$. Kokku on Eestis patsiente, kes vajavad 1 liini ravi vajavaid patsiente ligikaudu 11-15 aastas.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

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

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Nt.</i> <i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>onkoloogia</i>	<i>Umbes 1/3 teenuse mahust</i>
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>onkoloogia</i>	<i>Umbes 1/3 teenuse mahust</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>onkoloogia</i>	<i>Umbes 1/3 teenuse mahust</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>	<p>Teenusele lisandub <u>ühikordselt</u> biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823, ▪ Immunohistokeemiline või -tsütotokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. <p>Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud ning heaks kiidetud testiga.</p>
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	-
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Uus teenus asendab patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 5\%$, tsütostaatilise ravi

<p><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></p>	<p>tervishoiuteenus (351R)</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Uusi ravijuhte ei lisandu</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusena <u>kaasnevad</u> 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, edasises 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.</p>	<p>Taotletava tervishoiuteenusena võivad ravi järgselt kaasned konkrreetse ravimi potentsiaalsete kõrvaltoimete kupeerimisest ja ravimisest tingitud lisakulud.</p> <p>Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), vajadusel hüdrokortisooni sisaldavat salvi ning rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.</p> <p>Immunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immunreaktsiooni puhul po. 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. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Alternatiivse keemiaraviga kaasnev toksilisus, mis omakorda suurendab kaasnevaid ravikulusid: <i>paclitaxel, cisplatin and gemcitabine</i> (PCG) ja <i>gemcitabine, cisplatin</i> (GC) ravikombinatsioone kasutades on Grade 4 neutropeeniat vastavalt 35.8% vs. 20% (GC), febrilset neutropeeniat (13.2% vs. 4.3%) ja vajadus G-CSF teenuskoodiga 304R (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>) järele 17% vs. 11%. <i>Gemcitabine/cisplatin</i> kombinatsiooniga kaasneb rohkem Grade 4 trombotsütopeeniat ja trombotsütopeeniast põhjustatud veritsust (11.4% vs. 6.8%).</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimele kestvusele võrreldes</p>	<p>Ei</p>

alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehnoologia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja 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“

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloha hoidja poole

Kontaktandmed: [REDACTED]

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloha 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.

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloha hoidja poole

Kontaktandmed: [REDACTED]

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>
Ühendkuningriik (NICE)	Juuli 2018	NICE soovib atesolizumabi hüvitamist vähiravifondi raames lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapiaks täiskasvanud patsientidel,

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ "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_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu. NICE hinnangul vastab atesolizumab elu pikendava elulõpuravi kriteeriumitele, pikendades tõenäoliselt elu rohkem kui 3 kuu võrra https://www.nice.org.uk/guidance/ta492
Šotimaa (SMC)	November 2018	SMC ei soovita atesolizumabi hüvitamist monoterapijana lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-2nd-line-uc-fullsubmission-smc2103/
Austraalia (PBAC)		Ei ole hinnanud kulutõhususe analüüsi
Kanada (pCODR)		Ei ole hinnanud kulutõhususe analüüsi
<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 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><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>	Teenuse väärkasutus ei ole tõenäoline
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	Teenuse liigkasutus ei ole tõenäoline, sest ravi efektiivsus on kontrollitud regulaarselt radioloogiliste uuringute RECIST kriteeriumite alusel
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	Ei ole täheldatud
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	Ei
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada</i></p>	

tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

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.

Viited kasutatus kirjandusele on toodud vastava alalõigu lõpus

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(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>	