

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 avelumabiga monoteraapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi.

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

<p>2.3. Taotluse eesmärk Märkida rist <u>ühe</u> kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</p>
<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)
<input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ²
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ³
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵
<input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶
<input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 27
<p>2.4. Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</p> <p>Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paiksel levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi.</p> <p>Rahvusvahelised ravijuhised soovivad metastaatilise põievähi esmavaliku raviks platinat sisaldavat keemiaravi kombinatsiooni, mis on ka tänane standardravi.¹ Kuigi keemiaravi on enamasti efektiivne (objektiivne vastusemäär 40-50% ja haiguse üle kontrolli saavutamise määr 75-80%), siis paljudel patsientidel progresseerub haigus kiiresti, keskmiselt 9 kuu jooksul ja üleüldine elulemuse mediaan on 14-15 kuud tsisplatiini sisaldava keemiaravi puhul ja 9-10 kuud karboplatiini sisaldava keemiaravi puhul (karboplatiini kasutatakse patsientidel, kes tsisplatiini ei talu).²⁻⁶</p> <p>Mitmete kasvajatüüpide puhul on näidatud üldise elulemuse pikennemist kui esialgse keemiaravi järgselt on rakendatud säilitusravi mõne teise toimeainega.⁷</p> <p>Avelumabi säilitusravi pikendab märkimisväärselt üleüldist elulemust patsientidel, kelle haigus esmavaliku keemiaravi tulemusena ei progresseeru.⁸ 3. faasi kliinilises uuringus oli sellistel patsientidel avelumab säilitusravi puhul (avelumab + parim toetav ravi) üldine elulemus 21,4 kuud, võrreldes kontrollrühma 14,3 kuuga (parim toetav ravi).⁸</p>

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“

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<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>Avelumab on näidustatud monoteerapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervises 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 kusetis. 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. Haiguse esmased sümptomid on hematuuria, urineerimissageduse muutus, düsuurilised vaevused. Kaugelearenenud haiguse korral võib esineda seljavalu, isu langust, jalgade turseid, luuvalusid.</p> <p>IV staadiumi uroteliaalse kartsinoomi 5-aasta elulemus on 5% ja see pole viimase 20 aastaga muutunud.</p> <p>Diagnoosimise hetkel on 10% patsientidest kaugelearenenud haigusega ja nende üldelulemuse mediaan esmase platinapõhise keemiaraviga on 9-15 kuud. Tsisplatiin-sobilike patsientide korral on üldjuhul standardraviks gemtsitabiin plus tsisplatiin (GC), mille puhul üldine ravivastuse määr (RR) on 46-49% ja elulemus 14-15 kuud. Haigetel, kes tsisplatiini ei talu, kasutatakse gemtsitabiini ja karboplatiini kombinatsiooni. Selle ravimikombinatsiooni puhul on ravivastuse määr väiksem ja üldine elulemus 9-10, hiljutise meta-analüüsi järgi 8.4 kuud.^{2-6,9}</p>	
4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus	
<p>4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus</p> <p><i>Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- 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, kuma teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).</i></p>	
<p>Uuringuid otsiti PubMed-ist (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Otsingu märksõnadeks olid „avelumab urothelial carcinoma“, valikukriteeriumiks oli 3. faasi kliiniline uuring.</p> <p>Otsingu tulemusel leiti 1 uuring¹:</p> <p>Powles, T. M.D et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2020; 383:1218-1230</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOI: 10.1056/NEJMoa2002788 <p>Uuring on kantud Bavencio (avelumab) kinnitatud tooteinfole.</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p> <p><i>Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1- 4.2.8. Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.</i></p>	

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Avelumabi efektiivsust ja ohutust näidati randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus B9991001 700 mitteopereeritava, paikselts levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellel haigus ei olnud progresseerunud esmavalikuna kasutatava plaatinapõhise induktsioonkeemiaravi 4...6 tsükliga. Uuringust jäeti välja autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajava haigusseisundiga patsiendid.</p>
<p>Avelumabi lubati manustada pärast haiguse progresseerumist (määratletuna soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (RECIST) versiooni 1.1 järgi) sõltumatu pimendatud tsentraalne hindamiskomisjon (<i>blinded independent central review</i>, BICR) kohaselt tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi oli uuringuarsti seisukohast patsiendile kliiniliselt kasulik. Tuumori seisundit hinnati ravigeelset, 8 nädalat pärast randomiseerimist, seejärel kuni 12 kuu jooksul pärast randomiseerimist iga 8 nädala järel ja siis iga 12 nädala järel kuni haiguse dokumenteeritud kinnitatud progresseerumiseni BICR-i hinnangu järgi RECIST v 1.1 alusel.</p> <p>Demograafilised ja uuringueelsed näitajad olid avelumabi koos BSC-ga (Best Supportive Care – parim toetav ravi) ja ainult BSC-d saanud ravirühmades (vastavalt 350 ja 350 patsienti) üldiselt hästi tasakaalus. Uuringueelsed näitajad olid ravirühmades järgmised: mediaanvanused 68 ja 69 aastat (vahemikud vastavalt 37...90 ja 32...89), meessoos osakaal 76,0% ja 78,6%, valge rassi osakaal 66,3% ja 68,0%, ECOG-i sooritusvõime skoor 0 - 60,9% ja 60,3%, ECOG-i sooritusvõime skoor 1- 38,9% ja 38,9%.</p> <p>Uuringurühmades said esmavaliku induktsioonkeemiaraviks tsisplatiini pluss gemtsitabiini 52,3% ja 58,9% patsientidest, karboplatiini pluss gemtsitabiini 42,0% ja 34,9% patsientidest ja 5,7% patsientidest mõlemas rühmas said mõlemat kombinatsiooni vähemalt ühe tsükli. Parim ravivastus esmavaliku induktsioonkeemiaravile oli CR (Complete Response – täelik ravivastus) või PR (Partial Response – Osaline ravivastus) (ravirühmades vastavalt 72,3% ja 72,0%) või SD (Stabile Disease – Stabiilne haigus) (ravirühmades 27,7% ja 28%). Enne keemiaravi olid metastaaside asukohad mõlemas ravirühmas vistseraalsed 54,6%-l patsientidest või mittevistseraalsed 45,4%-l. Kasvajarakud olid PD-L1-positiivsed 54,0% ja 48,3% patsientidest. Pärast ravi lõpetamist said 6% avelumabi pluss BSC-d saava rühma patsientidest ja 44% ainult BSC-d saava rühma patsientidest veel üht PD-1/PD-L1 kontrollpunkti inhibiitorit.⁸</p>	<p>Uuringus kasutati avelumabi 1. ravirea säilitusraviks histoloogiliselt kinnitatud, mitte-opereeritava, paikselts levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes olid progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi.</p> <p>Eelnev keemiaravi koosnes 4...6 tsüklist gemtsitabiin + tsisplatiin või gemtsitabiin + karboplatiin kombinatsioonravist. Keemiaravi ja säilitusravi vahele jäi 4...10 nädalat ravivaba puhkeajaga. Avelumabi säilitusravi uuringurühmas manustati avelumabi intravenoosselt iga kahe nädala tagant 10 mg kehakaalu kilogrammi kohta kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. Uuringurühmas rakendati lisaks parimat toetavat ravi.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Võrdlusrühma patsiendid ei saanud mingit aktiivravi, vaid ainult parimat toetavat ravi.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsiente raviti kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuseni või mõne muu katkestamise põhjuseni. Ravi keskmiseks pikkuseks kujunes 24,9 nädalat (vahemikus 2,0 kuni</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Patsiente raviti kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuseni või mõne muu katkestamise põhjuseni. Ravi keskmiseks pikkuseks kujunes 24,9 nädalat (vahemikus 2,0 kuni</p>

	159,9 nädalat) avelumabi rühmas ja 13,1 nädalat kontrollrühmas (vahemikus 0,1 kuni 155,6 nädalat).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) kõigi randomiseeritud patsientide hulgas ja nende patsientide hulgas, kelle kasvajakud olid PD-L1-positiivsed.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt: Planeeritud vaheanalüüsi järgi (andmete kogumise lõppkuupäev 21. oktoober 2019) saavutati uuringus esmane OS-i tulemusnäitaja mõlemas esmase tulemusnäitaja valimis: kõigi randomiseeritud patsientide hulgas oli OS-i mediaan avelumabi + BSC-d saanud ravirühmas 21,4 kuud (95% CI: 18,9; 26,1; riskitiheduste suhe (hazard ratio, HR) 0,69; 95% CI: 0,556; 0,863) ja ainult BSC-d saanud ravirühmas oli OS-i mediaan 14,3 kuud (95% CI: 12,9; 17,8). Nende patsientide hulgas, kelle kasvajakud olid PD-L1-positiivsed, avelumabi + BSC-d saanud ravirühmas OS-i mediaani ei saavutatud (95% CI: 20,3; ei saavutatud; HR 0,56; 95%, CI: 0,404; 0,787) ja ainult BSC-d saanud ravirühmas oli OS-i mediaan 17,1 kuud (95% CI: 13,5; 23,7).</p> <p>Nende patsientide hulgas, kelle kasvajakud olid PD-L1-positiivsed, avelumabi + BSC-d saanud ravirühmas OS-i mediaani ei saavutatud (95% CI: 20,3; ei saavutatud; HR 0,56; 95%, CI: 0,404; 0,787) ja ainult BSC-d saanud ravirühmas oli OS-i mediaan 17,1 kuud (95% CI: 13,5; 23,7).</p> <p>OS-i uuendatud tulemused andmete kogumise lõppkuupäevaga 19. jaanuar 2020 olid järgmised: kõigi randomiseeritud patsientide hulgas oli OS-i mediaan avelumabi + BSC-d saanud ravirühmas 22,1 kuud (95% CI: (19,0; 26,1); riskitiheduste suhe (hazard ratio, HR) 0,70; 95% CI: (0,564; 0,862)) ja ainult BSC-d saanud ravirühmas oli OS-i mediaan 14,6 kuud (95% CI: (12,8; 17,8)).</p> <p>Nende patsientide hulgas, kelle kasvajakud olid PD-L1-positiivsed, avelumabi + BSC-d saanud ravirühmas OS-i mediaani ei saavutatud (95% CI: (20,6; määramatu); HR 0,70; 95%, CI: (0,439; 0,833) ja ainult BSC-d saanud ravirühmas oli OS-i mediaan 17,5 kuud (95% CI: (13,5; 31,6)).⁶</p>
4.2.7. Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) BICR-i hinnangu kohaselt RECIST v 1.1 järgi.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt andmete kogumise lõppkuupäevaga 21. oktoober 2019: Kõigi randomiseeritud patsientide hulgas oli PFS-i mediaan avelumabi + BSC-d saanud ravirühmas 3,7 kuud (95% CI: (3,5; 5,5); riskitiheduste suhe (hazard ratio, HR) 0,62; 95% CI: (0,519; 0,751)) ja ainult BSC-d saanud ravirühmas oli PFS-i mediaan 2,0 kuud (95% CI: (1,9; 2,7)).</p> <p>Nende patsientide hulgas, kelle kasvajakud olid PD-L1-positiivsed, oli avelumabi + BSC-d saanud ravirühmas PFS-i mediaan 5,7 kuud (95% CI: (3,7; 7,4); HR 0,56; 95%, CI: (0,431; 0,728)) ja ainult BSC-d saanud ravirühmas oli PFS-i mediaan 2,1 kuud (95% CI: (1,9; 3,5)).⁶</p>

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime / tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Kõrvaltoimed on toodud EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt. Avelumabi monoterapia ohutust on hinnatud 2082 soliidtuumoriga, sh metastaatilise merkelirakkartsinoomiga või paiksest levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes avelumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel.</p> <p>Aneemia, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, kõhuvalu, söögiisu vähenemine, seljavalu, artralgia, väsimus, pürektsia, perifeerne ödem, kehakaalu vähenemine, infusiooniga seotud reaktsioonid</p>
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<p>Trombotsütopeenia, lümfopeenia, hüpertüreoidism, hüponatreemia, hüponatreemia, peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia, hüpertensioon, pneumoniit*, suukuivus, kihelus*, lööve*, nahakuivus, makulopapuloosne lööve*, müalgia, asteenia, külmavärinad, gripilaadne haigus, vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine.</p>
Rasked kõrvaltoimed	<p>Tõsised kõrvaltoimed on immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja infusiooniga seotud reaktsioonid.</p> <p>Avelumabi saavatel patsientidel on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest, mis võivad olla rasked. Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite, sh pürektsia, külmavärinate, nahaõhetuse, hüpotensiooni, düspnoe, vilistava hingamise, seljavalu, kõhuvalu ja urtikaaria suhtes.</p> <p>Avelumabi seostatakse immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetega. Enamik neist, sh rasked kõrvaltoimed, taandusid pärast asjakohase ravi alustamist või avelumabiga ravi katkestamist.</p> <p>Immuunsüsteemiga võivad olla seotud hepatiit, pneumoniit, koliit, pankreatiit, müokardiit, endokrinopaatia, kilpnäärme häired, neerupealiste puudulikkus, 1.tüüpi diabeet, nefriit, neerufunktsiooni häire. Muudest kliiniliselt olulistest immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest teatati alla 1% patsientidest: müosiit, hüpopituitarism, uveiit, raske müasteenia, müasteeniline sündroom ja Guillaini-Barré sündroom.</p>
Võimalikud tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid.
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	

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.

Infusioonireaktsiooni leevendamiseks tuleb enne Bavencio esimest 4 infusiooni patsientidel kasutada premedikatsiooniks antihistamiini ja paratsetamooli. Kui neljas infusioon lõppeb ilma infusiooniga seotud reaktsioonita, tuleb sellele järgnevatel kordadel premedikatsiooni manustada arsti äranägemisel.

3. või 4. astme infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb infusioon katkestada ja avelumabi manustamine alaliseks lõpetada. 1. astme infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb infusioonikiirust 50% võrra vähendada. Patsientidel, kellel on 2. astme infusiooniga seotud reaktsioonid, tuleb infusioon ajutiselt katkestada, kuni sümptomid leevenevad 1. astmeni või taanduvad. Seejärel tuleb infusiooni alustada uuesti 50% väiksema infusioonikiirusega. 1. astme või 2. astme infusiooniga seotud reaktsiooni kordumisel võib jätkata patsiendile avelumabi manustamist tingimusel, et teda jälgitakse hoolikalt, pärast asjakohast infusioonikiiruse muutmist ja premedikatsiooni paratsetamooli ja antihistamiiniga.

Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormoone:

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

Patsientidel, kelle immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid ei saanud leevendada kortikosteroidide kasutamisega, võib kaaluda muude süsteemsete immunosupressantide kasutamist. 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 tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

5. Tõendus põhine 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
Märkida, millise loetelu (tervis-hoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav.	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu rahastatud kusepõie ja kuseteede kasvajate kemo-teraapiakuur - kood 351R	a) Keemiaravi kombinatsioon karboplatiini ja gemtsitabiiniga b) Keemiaravi kombinatsioon M-VAC skeemi järgi	Kumbki praegu rahastatav ravi pole käsitletav alternatiivina. Taotletav ravivõimalus on säilitusravi, mida kasutatakse lisana olemasolevatele ravi- viisidele parema ravitulemuse saamiseks	
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	Soovituse tugevus ja soovitus aluseks oleva tõendus põhise tase
Bladder Cancer: ESMO clinical practice guidelines	2020 update ¹⁰	Recommendation: Maintenance avelumab is recommended in metastatic UCs which have not progressed on first-line platinum-based ChT (4-6 cycles) [I, A].	<p>Soovituse tugevus on hinnatud kõige kõrgemale tasemele -1. (Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity)</p> <p>Tõendus põhiseus on hinnatud kõige kõrgemale tasemele – A (Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.)</p>
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guideline for Bladder Cancer	Guideline updates 2021 ¹¹		Avelumab maintenance was clarified as a category 1 recommendation for first-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (stage IV). Category 1- Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p>			
<p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p>			
<p><i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			

Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks avelumab monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi.

Rahvusvahelised ravijuhised soovivad metastaatilise põievähi esmavaliku raviks platinat sisaldavat keemiaravi kombinatsiooni ja sellele järgnevat säilitusravi avelumabiga neil patsientidel, kes on platinapõhise keemiaravi järgselt progressioonivabad.^{10,11}

Platina sisaldav keemiaravi annab objektiivse ravivastuse või haiguse stabiliseerumise umbes 65-75% patsientidest, kuid pika-ajaline ravi mõju on piiratud – progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus on tavaliselt lühikesed (PFS mediaan ca 6-8 kuud, OS mediaan ca 9-14 kuud).²⁻⁵ Pärast platinat sisaldavat keemiaravi progresseeruvatel patsientidel on tavaliselt palju koormavaid haigusnähte, kiire elukvaliteedi ja füüsiliste funktsioonide halvenemine.^{13,14}

Avelumabi monoterapia säilitusravina rakendamine esmase platinapõhise kemoterapia kombinatsioonravi järgselt neil patsientidel, kes olid esmase ravi järgselt progressioonivabad, pikendab nende patsientide üldist elulemust ja progressioonivaba elulemust kui võrrelda patsientidega, kellel seda ravi ei rakendatud. 3.faaasi uuringus JAVELIN Bladder 100 võrreldi esmase keemiaravi järgselt säilitusravi avelumabi ja parima toetava raviga saavaid patsiente nende patsientidega, kes said ainult parimat toetavat ravi. Avelumabi ravi saavatel patsientidel oli üldine elulemus märkimisväärselt pikem kui kontrollrühmal - Powles et al artiklis 21,4 vs 14,3 kuud, uuringu andmete kogumise lõpus 22,1 vs 14,6 kuud.^{8,12}

Avelumabi säilitusravi esmase ravi järgselt pikendas patsientide eluiga vaatamata sellele, et kontrollrühma patsientidel kasutati rohkem järgnevat ravi – kontrollrühmas sai järgnevat ravi 61,7% patsientidest, sh 43,6% immuunkontrollpunkti inhibiitoreid (Eestis ei ole see ravimirühm uroteliaalkartsinoomiga patsientidel kättesaadav). Avelumabi rühmas olid vastavad näitajad 42,3% ja 6,3%.⁸

Avelumabi säilitusravi andis oluliselt pikema elulemuse ka erinevates patsiendi alarühmades, sealhulgas neil patsientidel, kes said 1. ravireas tsisplatiini sisaldavat kombinatsioonravi kui ka neil, kes said karboplatiini sisaldavat kombinatsioonravi. Kuna avelumab on PD-L1 vastane inimese monoklonaalne IgG1 antikeha ja varasemalt on näidatud PD-L1 inhibiitorite puhul, et nende efektiivsus on seotud PD-L1 ekspressiooniga, siis analüüsiti ka avelumabi säilitusravi mõju nii PD-L1 positiivsetel kui ka PD-L1 negatiivsetel patsientidel. Mõlemas patsientide alarühmas pikendas avelumabi säilitusravi oluliselt patsientide elulemust.

Avelumabi 1. rea säilitusravi on uus standardravi, mis märkimisväärselt parandab üldist elulemust kaugelearenenud uroteliaalkartsinoomiga patsientidel, kelle haigus ei progresseeru esmavaliku platinat sisaldava keemiaravi järgselt. Esimese rea keemiaravi vastus või stabiliseerunud haigus on osutunud heaks kliiniliseks biomarkeriks avelumabi säilitusravi rakendamiseks ja seeläbi pikema elulemuse tagamiseks. Keskmise üldine elulemus 21,4 kuud mõõdeti avelumabi ravi algusest, mitte keemiaravi algusest ja see on kõige pikem üldine elulemus, mida on näidatud uroteliaalkartsinoomi 1.ravirea 3.faaasi uuringutes. Üldine elulemuse pikenemine, mida on näidatud avelumabi 1.rea säilitusraviga, on suur edasimineku kaugelearenenud uroteliaalkartsinoomiga patsientide ravis.¹⁵

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Avelumabi ravi on intravenoosne. Enne järgmist ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit. Ravimi infusioonlahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärased ning mingeid erinõudeid ei kohaldu. Avelumabi monoterapia korral on Bavencio soovitatav annus 800 mg intravenoosselt manustatuna 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel.

Bavencio manustamist tuleb jätkata soovitatava raviskeemi kohaselt kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

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>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 Regionaalhaiglagaga.</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 poolsed 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</p>	<p>Puuduvad vastavasisulised tõendus põhised andmed.</p>
<p>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>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 kasvajakasvatuste ravite manustamise ja käitlemise osas eriväljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p>	
<p>Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.</p>	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Konkreetselt taotletavat teenust Eestis varasemalt osutatud ei ole. Immuunravi analoogiliste ravimitega (PD-1/PD-L1 antikehadega) osutatakse Eestis onkoloogilist ravi pakkuvates keskustest teiste diagnooside puhul.
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		12-13 annustamist ühe isiku ravikuuri kohta	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	15	7-9	105 - 135
2. aasta	18	12-13	216 - 234
3. aasta	20	12-13	240 - 260
4. aasta	21	12-13	252 - 273
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>			

Eesti Vähiregistri 2015 aasta andmetel diagnoositi 226 ja 2014 diagnoositi 190 kusepõie ja kuseteede kasvujate 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.

Üldseisundi tõttu ravile sobivaid on nendest ligikaudu 40-45 patsienti. Nendest omakorda ca 20-1 patsiendil peatab plaatina sisaldav kemoterapia kombinatsioonravi haiguse progresseerumise ja need patsiendid on sobilikud avelumabi säilitusraviks.

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
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	Umbes 1/3 teenuse mahust
Ida-Tallinna Keskaigla	Onkoloogia	Umbes 1/3 teenuse mahust
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	Umbes 1/3 teenuse mahust

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

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>	-
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>	-
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Uusi ravijuhte ei lisandu
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt	Taotletava tervishoiuteenusega võivad ravi järgselt kaasnedada konkreetse ravimi potentsiaalsete kõrvaltoimete kupeerimisest

<p>või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>ja ravimisest tingitud lisakulud. 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. Immuunreaktsioonide 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>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	-
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p>	Ei ole teada.
<p><i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	

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 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“

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:

Merck Serono OÜ

Järvevana tee 7B

Tallinn

Eneli.rebane@merckgroup.com

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.

Farmakoökonomiline kalkulatsioon 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>

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁴ 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 kord⁵

⁹ Kätesaadav: https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

Scottish Medicines Consortium avelumab (Bavencio) (scottishmedicines.org.uk)	2021	Avelumab (Bavencio®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: as monotherapy for the first-line maintenance treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are progression-free following platinum-based chemotherapy. This SMC advice takes into account a confidential discount offered by the pharmaceutical company that improves the cost-effectiveness of avelumab. In addition, SMC was able to apply a more flexible approach in the assessment, as it is for a rare condition where patients are likely to have a life expectancy of less than three years with currently available treatments. This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price
---	------	--

		that is equivalent or lower. This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.
CADTH https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10225AvelumabUC_fnEGR_REDACT-ABBREV_EC23Mar2021_final.pdf	2021	Submitted: Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for avelumab with BSC versus BSC: \$281,149 per QALY gained (incremental QALYs: 0.58; incremental cost: \$162,149) CADTH re-analyze: <ul style="list-style-type: none"> Avelumab with BSC was found to have higher costs and higher QALYs than BSC alone. The ICER was \$278,373 per QALY gained (incremental costs \$181,617; incremental QALYs 0.64). A price reduction of 83% for avelumab is necessary to achieve an ICER below \$50,000 per QALY gained. Avelumab costs \$1,325 for a 10 mL (20 mg/mL) vial. At the recommended dose of 10 mg/kg administered as IV infusion over 60 minutes on day 1 and day 15 of every 4-week cycle, avelumab costs \$10,600 per 28-day cycle.
UK NICE https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10624	2021	NICE has issued draft guidance which does not recommend avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy.
Finland Cohere: https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/89712551/Avelumabi_summary_english.pdf/d700d263-33aa-e62b-d76f-9e2ffde035bf/Avelumabi_summary_english.pdf?t=1630586078077	2021	The Council for Choices in Health Care in Finland (COHERE Finland) approved the recommendation at its meeting on 1 September 2021. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of avelumab maintenance treatment is approximately €96,000/QALY at list prices and the additional costs are €60,000 per patient when compared to symptomatic treatment alone. The cost-effectiveness assessment is affected by the prices of the immunotherapies used as follow-up treatment.
<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;</i></p> <p><i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i></p> <p><i>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

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>	Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
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	Ei
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>	

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 paber kandjal koopiad.

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: bladder cancer, version 3. 2020
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf
2. von der Maase H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001674/>
3. von der Maase H 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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034041/>
4. Dogliotti L et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol 2007;52:134-141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17207911/>
5. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162575/>
6. Bukhari N et al Update on the treatment of metastatic urothelial carcinoma.

- ScientificWorldJournal 2018;2018:5682078-5682078.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977169/>
7. Grivas et al. Immune checkpoint inhibitors as switch or continuation maintenance therapy in solid tumors: rationale and current state. *Target Oncol* 2019;14:505-525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535338/>
 8. Powles T et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383:1218-1247
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002788>
 9. 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*: 2019 October - Volume 42 - Issue 10 - p 802–809
https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Citation/2019/10000/Systematic_Literature_Review_and_Meta_Analysis_of.11.aspx
 10. ESMO Guidelines. E-update- Bladder Cancer Treatment Recommendations, published 16 July 2020.
<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>
 11. NCCN Updates Clinical Practice Guideline for Bladder Cancer
<https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/jcp/news/nccn-updates-clinical-practice-guideline-bladder-cancer>
 12. Bavencio EMA kinnitatus ravimi omaduste kokkuvõte.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_et.pdf
 13. Taarnhoj GA, Johansen C, Pappot H. Quality of life in bladder cancer patients receiving medical oncological treatment; a systematic review of the literature. *Health Qual Life Outcomes* 2019;17:20.
<https://doi.org/10.1186/s12955-018-1077-6>.
 14. Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, et al. Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045: a phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1579–87. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.9562>.
 15. Grivas P, Agarwal N, Pal S et al. Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Applying clinical trial findings to clinical practice. *Cancer Treatment Reviews* 2021; 97 <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102187>

Taotluse esitamise kuupäev	xx.11.2021
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

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)".