

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>	Merck Sharp & Dohme OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	A. H. Tammsaare tee 47, Tallinn 11316
1.3 Taotleja telefoninumber	50 99 207
1.4 Taotleja e-posti aadress	andres.muursepp@merck.com
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoterapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+3726172323
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	Taotluse eesmärgiks on kas täiendada olemasolevat pembrolizumab monoterapia koodi 254R täiendavate taotletud näidustustega
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<p>Pembrolizumab monoterapiana mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumis-reparatsiooni geeni defekt-susega (mismatch repair deficient, dMMR) kasvajate raviks, kellel on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kauglearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoom, ja kelle haigus on edasi arenenud eelneva plaatinat sisaldava ravi ajal või järel mis tahes raviskeemi puhul ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks; • mitteresetseeritav või metastaatiline mao, peensoole või sapiteede vähk, ja kelle haigus on edasi arenenud vähemalt ühe eelneva ravi ajal või järel. • mitteresetseeritav või metastaatiline kolorektaalvähk, raviks pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi.

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

2.3. Taotluse eesmärk

Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“

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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus efektiivne raviskeem :

Pembrolizumab monoteeraapiana mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumis-reparatsiooni geeni defektsusega (mismatch repair deficient, dMMR) kasvajate raviks, kellel on:

- kauglearenenud või retsidiveerunud **endomeetriumi kartsinoom**, ja kelle haigus on edasi arenenud eelneva platinat sisaldava ravi ajal või järel mis tahes raviskeemi puhul ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks;
- mitteresetseeritav või metastaatiline **mao, peensoole või sapiteede vähk**, ja kelle haigus on edasi arenenud vähemalt ühe eelneva ravi ajal või järel.
- mitteresetseeritav või metastaatiline **kolorektaalvähk**, raviks pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

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>Pembrolizumab monoteeraapiana mikro-satelliitide kõrge ebastabiilsusega (micro-satellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparaatsiooni geeni defekt-susega (mismatch repair deficient, dMMR) kasvajate raviks täiskasvanutel, kellel on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoom, ja kelle haigus on edasi arenenud eelneva plaatinat sisaldava ravi ajal või järel mis tahes raviskeemi puhul ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks; • mitteresetseeritav või metastaatiline mao, peensoole või sapiteede vähk, ja kelle haigus on edasi arenenud vähemalt ühe eelneva ravi ajal või järel. • mitteresetseeritav või metastaatiline kolorektaalvähk, raviks pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi.
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C54 Endomeetriumi vähk C16 Maovähk C17 Peensoole vähk C22-24 Sapiteede vähk C18-20 Kolorektaalvähk</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> <p>MSI-H/dMMR esinemissagedus on eri paikmetel erinev¹⁴. Samuti oleneb see sama paikme raames haiguse raskusest – üldjuhul, mida rohkem kaugelearenenud vähiga tegu on, seda väiksem MSI-H/dMMR esinemissagedus on¹⁴.</p> <p>Euroopa Ravimiameti hindamisaruandes¹⁴ on välja toodud MSI-H/dMMR esinemissagedus kaugelearenenud vähi korral järgmiselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • endomeetriumi vähk 6-11% (varasemates staadiumites 11-32%); • maovähk 5-8%; • peensoole vähk 2-6%; • sapiteede vähk 1-3%; • kolorektaalvähk 4-8%. 	

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Antud taotlus tugineb Euroopa Ravimiameti hindamisaruande¹⁴ ja ravimi Keytruda tooteinfo⁵ kohaselt taotletud näidustuse registreerimisel aluseks olnud kahele uuringule: Keynote 158 ja Keynote 164.

Väljavõte ravimi Keytruda (pembrolizumab) tooteinfo⁵ MSI-H või dMMR vähkide osas:

Mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsustega (mismatch repair deficient, dMMR) vähid
Kolorektaalvähk (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA monoteraapia on näidustatud MSI-H või dMMR kolorektaalvähiga täiskasvanute raviks järgmistel tingimustel:

- metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea ravi;
- mitteresetseeritava või metastaatilise kolorektaalvähi ravi pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi.

Mitte-kolorektaalvähid

KEYTRUDA monoteraapia on näidustatud järgmiste MSI-H või dMMR kasvajate raviks täiskasvanutel, kellel on:

- kaugelarenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoom, ja kelle haigus on edasi arenenud eelneva plaatinat sisaldava ravi ajal või järel mis tahes raviskeemi puhul ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks;
- mitteresetseeritav või metastaatiline mao, peensoole või sapiteede vähk, ja kelle haigus on edasi arenenud vähemalt ühe eelneva ravi ajal või järel.

1. Arutelu MSI-H või dMMR mitte-kolorektaalvähkide osas

Keytruda (pembrolizumab) monoteraapia näidustus MSI-H või dMMR mitte-kolorektaalvähk kasvajate teise või hilisema ravirea raviks tugineb uuringul Keynote 158.

Uuringus Keynote 158 käsitletud üle 20st vähipaikmest on taotluse objektiks kooskõlas Keytruda tooteinfo⁵ neli vähipaiget:

- kaugelarenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoom, ja kelle haigus on progresseerunud läbi esimese palliatiivse raviliini ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks;
- mitteresetseeritav või metastaatiline mao, peensoole või sapiteede vähk, ja kelle haigus progresseerunud läbi esimese palliatiivse raviliini

2. Arutelu MSI-H või dMMR kolorektaalvähi osas

Eesti Onkoteraapia Ühing on varem novembris 2021 esitanud TTL taotluse 1500 (pembrolizumab) monoteraapiaga raviks MSI-H või dMMR metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide **esimese rea raviks**¹. Taotlus 1500 tugines uuringul Keynote 177. Haiglaravimite komisjon on 16.06.2022² soovitanud taotluse rahuldada ja seega ei ole see esimese ravirea näidustus käesoleva taotluse objektiks.

Siiski, üksikutel, aga iga üksikpatsiendi seisukohast kriitilistel, juhtudel võib ka edaspidi vaja olla ravi Keytruda (pembrolizumab) monoterapiaga MSI-H või dMMR mitteresetseeritava või metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel **pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi:**

- Juhtudel, kui patsient on varem alustanud ravi fluoropürimidiinipõhise kombinatsioonraviga ja esineb haiguse progressioon.

Keytruda (pembrolizumab) monoterapia näidustus MSI-H või dMMR mitteresetseeritava või metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi tugineb uuringule Keynote 164.

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

A) Pembrolizumab monoterapia MSI-H või dMMR mitte-kolorektaalvähk kasvajate teise või hilisema ravirea raviks tugineb uuringul Keynote 158.

B) Pembrolizumab monoterapia MSI-H või dMMR kolorektaalvähi teise või hilisema ravirea raviks tugineb uuringul Keynote 164.

4.2.A.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloomuatus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Pembrolizumab monoterapia näidustus MSI-H või dMMR mitte-kolorektaalvähk kasvajate teise või hilisema ravirea raviks tugineb uuringul Keynote 158.

Uuringu Keynote 158 tulemused on algselt avaldatud Marabelle A 2020.a. publikatsioonis¹².

Euroopa Ravimiametile on näidustuse registreerimiseks lisaks esitatud täiendava jälgimisajaga andmeid.

Kajastame järgnevalt taotletud mitte-kolorektaalvähk kasvajate tulemused uuringust Keynote 158 vastavalt Euroopa Ravimiameti kinnitatud tooteinfole⁵.

Uuring Keynote 158 viidi läbi avatud uuringuna mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR endomeetriumi, mao, peensoole või sapiteede vähiga patsientidel, kes on saanud eelnevat ravi.

Pembrolizumabi efektiivsust uuriti 355-l mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR mitte-CRC soliidtuumoritega patsiendil, kes kaasati mitmekeskuselisse randomiseerimata avatud II faasi uuringusse (KEYNOTE-158), sh endomeetriumi, mao, peensoole või sapiteede vähiga patsiendid. MSI või MMR kasvajastaatus määrati prospektiivselt, kasutades vastavalt PCR-i või IHC-d.

Kasvajastaatust hinnati esimesel aastal iga 9 nädala järel ja edaspidi iga 12 nädala järel.

83 endomeetriumi vähiga patsiendi ravielsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 42...86), 46% vanuses 65 või enam aastat; 84% euroopiidsest rassist, 6% asiaadid ja 4%

	<p>mustanahalised; ECOG sooritusvõime skooriga 0 (46%) ja 1 (54%). Üheksakümne kaheksal protsendil patsientidest oli M1(s.t. kaugmetastaasidega) haigus ja 2%-l M0 (ilma kaugmetastaasideta) haigus. Nelikümmend seitse protsenti patsientidest olid saanud 2 või enam eelnevat raviliini.</p> <p>51 maovähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 67 aastat (vahemik: 41...89); 57% vanuses 65 või enam aastat; 65% mehed, 63% europiidsest rassist, 28% asiaadid ning ECOG sooritusvõime skooriga 0 (45%) ja 1 (55%). Kõigil patsientidel oli M1 haigus. Nelikümmend viis protsenti patsientidest oli saanud 2 või enam eelnevat raviliini.</p> <p>27 peensoole vähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 58 aastat (vahemik: 21...77); 33% vanuses 65 või enam aastat; 63% mehed, 81% europiidsest rassist, 11% asiaadid ning ECOG sooritusvõime skooriga 0 (56%) ja 1 (44%). Üheksakümne kuuel protsendil patsientidest oli M1 haigus ja 4%-l M0 haigus. Kolmkümmend seitse protsenti patsientidest oli saanud 2 või enam eelnevat raviliini. Kõigil patsientidel oli adenokartsinoomi leid kasvaja histoloogilisel uuringul.</p> <p>22 sapiteede vähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 40...77); 41% vanuses 65 või enam aastat; 73% mehed, 91% europiidsest rassist, 9%asiaadid; ECOG sooritusvõime skooriga 0 (45%) ja 1 (55%); ning 82% M1 haigus ja 18% M0 haigus. Nelikümmend üks protsenti patsientidest oli saanud 2 või enam eelnevat ravi.</p>
4.2.A.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Patsientidele manustati 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmneseid esmased haiguse progresseerumise tõendid, oli lubatud ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitumiseni. Ilma haiguse progressioonita patsiente raviti kuni 24 kuud (kuni 35 tsükli).
4.2.A.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Pole kohaldatav.
4.2.A.4 Uuringu pikkus	<p>Kooskõlas Keytruda tooteinfoga⁵: Jälgimisaja mediaan 21,9 kuud. (vahemik: 1,5...64,0) endomeetriumi, 13,9 kuud (vahemik: 1,1...66,9) mao, 29,1 kuud (4,2...67,7) peensoole ja 19,4 kuud (vahemik: 1,1...60,8) sapiteede vähi korral.</p> <p>Peale näidustuse registreerimist on 2022.a. septembris täiendavalt avaldatud täiendava jälgimisajaga uuringu Keynote 158 publikatsioon¹³, milles on toodud mediaan jälgimisaeg esimese ravidoosi saamisest kuni jälgimisaja lõpuni (median time from first dose to database cut-off) 37,5 kuud.</p>

4.2.A.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel.																									
4.2.A.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Toome siinkohal väljavõtte Keytruda tooteinfo⁵ tabelist 38 objektiivse ravivastuse määra osas:</p> <p>Tabel 38. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-158</p> <table border="1" data-bbox="582 436 1476 600"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Endomeetriumi n = 83</th> <th>Mao n = 51</th> <th>Peensoole n = 27</th> <th>Sapiteede n = 22</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Objektiivne ravivastuse^a määr</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ORR % (95% CI)</td> <td>51% (39,4; 61,8)</td> <td>37% (24,1; 51,9)</td> <td>56% (35,3; 74,5)</td> <td>41% (20,7; 63,6)</td> </tr> <tr> <td>Täielik ravivastus</td> <td>16%</td> <td>14%</td> <td>15%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>Osaline ravivastus</td> <td>35%</td> <td>24%</td> <td>41%</td> <td>27%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Põhineb parima objektiivse ravivastusega patsientidel, st kinnitatud täielik või osaline ravivastus [#] Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil ⁺ Tähistab, et haiguse viimase hindamise ajal haiguse progressiooni ei esinenud NR = ei saavutatud</p> <p>Objektiivse ravivastuse määr oli paigete lõikes 41-56%.</p> <p>Üksikute paigete lõikes olid patsientide grupid suhteliselt väikesed, kuid kokku nelja paikme peale oli hõlmatud 183 patsienti, kelle arvutuslik kaalutud keskmine objektiivne ravivastuse määr oli 47%.</p>	Tulemusnäitaja	Endomeetriumi n = 83	Mao n = 51	Peensoole n = 27	Sapiteede n = 22	Objektiivne ravivastuse ^a määr					ORR % (95% CI)	51% (39,4; 61,8)	37% (24,1; 51,9)	56% (35,3; 74,5)	41% (20,7; 63,6)	Täielik ravivastus	16%	14%	15%	14%	Osaline ravivastus	35%	24%	41%	27%
Tulemusnäitaja	Endomeetriumi n = 83	Mao n = 51	Peensoole n = 27	Sapiteede n = 22																						
Objektiivne ravivastuse ^a määr																										
ORR % (95% CI)	51% (39,4; 61,8)	37% (24,1; 51,9)	56% (35,3; 74,5)	41% (20,7; 63,6)																						
Täielik ravivastus	16%	14%	15%	14%																						
Osaline ravivastus	35%	24%	41%	27%																						
4.2.A.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, PFS ja OS.																									
4.2.A.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Toome siinkohal väljavõtte Keytruda tooteinfo⁵ tabelist 38 ravivastuse kestvuse osas:</p> <p>Tabel 38. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-158</p> <table border="1" data-bbox="582 1187 1476 1361"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Endomeetriumi n = 83</th> <th>Mao n = 51</th> <th>Peensoole n = 27</th> <th>Sapiteede n = 22</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ravivastuse kestus^a</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (vahemik)</td> <td>NR (2,9; 60,4+)</td> <td>NR (6,2; 63,0+)</td> <td>NR (3,7+; 57,3+)</td> <td>30,6 (6,2; 46,0+)</td> </tr> <tr> <td>% kestusega ≥ 12 kuud[#]</td> <td>85%</td> <td>90%</td> <td>93%</td> <td>89%</td> </tr> <tr> <td>% kestusega ≥ 36 kuud[#]</td> <td>60%</td> <td>81%</td> <td>73%</td> <td>42%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Põhineb parima objektiivse ravivastusega patsientidel, st kinnitatud täielik või osaline ravivastus [#] Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil ⁺ Tähistab, et haiguse viimase hindamise ajal haiguse progressiooni ei esinenud NR = ei saavutatud</p> <p>Ravivastuse kestus oli kõikides gruppides väga pikk arvesse võttes, et tegemist oli kaugleareneud haigusjuhtudega, kes progresseerunud läbi esimese ravirea, mille järgselt oodatav eluelemus enamasti mõõdetav üksikute kuudes. MSI-H/dMMR alarühmas, mis teadaolevalt suhteliselt kemoresistentsem muude alavormidega võrreldes, on oodatav eluelemus veelgi lühem</p> <p>Patsientidel, kellel oli objektiivse parima ravivastusena kinnitatud kas täielik või osaline ravivastus, oli hinnanguline ravivastus 36 kuud või pikem paigete lõikes 42-81%.</p> <p>Üksikute paigete lõikes olid patsientide grupid suhteliselt väikesed, kuid kokku nelja paikme peale oli hõlmatud 183 patsienti, kellest 85 saavutas kas täieliku või osalise ravivastuse, mille arvutuslik kaalutud keskmine hinnanguline ravivastuse pikkus oli 36 kuud või rohkem 65% juhtudel.</p>	Tulemusnäitaja	Endomeetriumi n = 83	Mao n = 51	Peensoole n = 27	Sapiteede n = 22	Ravivastuse kestus ^a					Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,9; 60,4+)	NR (6,2; 63,0+)	NR (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)	% kestusega ≥ 12 kuud [#]	85%	90%	93%	89%	% kestusega ≥ 36 kuud [#]	60%	81%	73%	42%
Tulemusnäitaja	Endomeetriumi n = 83	Mao n = 51	Peensoole n = 27	Sapiteede n = 22																						
Ravivastuse kestus ^a																										
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,9; 60,4+)	NR (6,2; 63,0+)	NR (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)																						
% kestusega ≥ 12 kuud [#]	85%	90%	93%	89%																						
% kestusega ≥ 36 kuud [#]	60%	81%	73%	42%																						

Uuring Keynote 158 oli avatud ühe haruga faas 2 uuring üle mitmekümne vähipaikme. Selline uuringudisain oli tingitud sellest, et iga üksiku paikme MSI-H/dMMR patsientide arv on suhteliselt väike ja samuti sellest, et tegu oli teise või veel hilisema ravireaga kus ravivalikute hulk on piiratum.

Sellise uuringudisaini puuduseks on kontrollrühma puudumine. Euroopa Ravimiameti hindamisaruandel¹⁸ on dokumenteeritud EMA-le esitatud kaudne võrdlus ajaloolise kontrolliga. Hindamisaruanne dokumenteerib EMA arvamuse, et

- ajaloolise kontrolli aluseks oleva metaanalüüsi meetodika on asjakohane;
- metaanalüüs on heterogeene, eriti mis puudutab sellesse hõlmatud uuringuid;
- kuigi sellise metaanalüüsi tulemusi ei saa lugeda tugevaks tõendusmaterjaliks, saab neid lugeda kasulikuks informatiivseks materjaliks hindamaks iga paikme raames esitatud andmeid.

Toome allolevas Euroopa Ravimiameti hindamisaruandest¹⁴ väljavõtted kaudsetest võrdlustest uuringu Keynote 158 alusel registreeritud näidustuste osas :

Endometrial cancer

Table 4: Comparison of Efficacy Between SLR/meta-analysis and KEYNOTE-158 (Endometrial Cancer)

	Endometrial	
	SLR/meta-analysis	KEYNOTE-158 ^a
ORR, % (95% CI)	14.6 (10.7, 18.9)	50.6 (39.4, 61.8)
Median PFS, months (95% CI)	3.2 (2.8, 3.9)	13.1 (4.9, 25.7)
PFS rate, % at 6 Months	25.5	60.0
PFS rate, % at 12 Months	10.3	50.9
PFS rate, % at 24 Months	0.2	39.0
Median OS, months (95% CI)	11.2 (8.3, 12.3)	NR (48.0, NR)
OS rate, % at 6 Months	70.9	85.5
OS rate, % at 12 Months	45.9	73.3
OS rate, % at 24 Months	13.1	67.2

Abbreviations: NR=not reached; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

a Database cutoff date: 15OCT2021;

Gastric cancer

Table 5: Comparison of Efficacy Between SLR/meta-analysis and KEYNOTE-158 (Gastric Cancer)

	Gastric	
	SLR/meta-analysis	KEYNOTE-158 ^a
ORR, % (95% CI)	15.0 (12.7, 17.5)	37.3 (24.1, 51.9)
Median PFS, months (95% CI)	3.5 (3.2, 3.7)	4.1 (2.1, 24.6)
PFS rate, % at 6 Months	25.7	47.1
PFS rate, % at 12 Months	7.1	41.1
PFS rate, % at 24 Months	0.6	38.5
Median OS, months (95% CI)	7.9 (7.4, 8.5)	26.9 (6.6, NR)
OS rate, % at 6 Months	62.5	66.7
OS rate, % at 12 Months	30.4	54.8
OS rate, % at 24 Months	6.7	50.0

Abbreviations: NR=not reached; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

a Database cutoff date: 15OCT2021

Biliary cancer**Table 6: Comparison of Efficacy Between SLR/meta-analysis and KEYNOTE-158 (Biliary Cancer)**

	Biliary	
	SLR/meta-analysis	KEYNOTE-158 ^a
ORR, % (95% CI)	6.6 (4.1, 9.7)	40.9 (20.7, 63.6)
Median PFS, months (95% CI)	3.1 (2.5, 3.8)	4.2 (2.1, 24.9)
PFS rate, % at 6 Months	26.7	45.5
PFS rate, % at 12 Months	6.9	36.4
PFS rate, % at 24 months	NA ^b	31.8
Median OS, months (95% CI)	6.8 (5.9, 7.5)	19.4 (6.5, 44.8)
OS rate, % at 6 Months	55.3	81.8
OS rate, % at 12 Months	24.6	63.6
OS rate, % at 24 Months	2.0	50.0

Abbreviations: NR=not reached; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

^a Database cutoff date: 15OCT2021.**Small intestine cancer****Table 7: Comparison of Efficacy Between SLR/meta-analysis and KEYNOTE-158 (Small Intestine/Small Bowel Adenocarcinoma)**

	Small Intestine/Small Bowel Adenocarcinoma	
	SLR/meta-analysis ^{4b}	KEYNOTE-158 ^a
ORR, % (95% CI)	20 (N/A)	55 (35.3, 74.5)
Median PFS, months (95% CI)	3.2 (2.1, NR)	23.4 (4.3, NR)
Median OS, months (95% CI)	10.9 (7.0, NR)	NR (16.2, NR)

Abbreviations: N/A=not applicable; NR=not reached; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

^a Database cutoff date: 15OCT2021;

4.2.B.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Pembrolizumab monoterapia näidustus MSI-H või dMMR kolorektaalvähi teise või hilisema ravirea raviks tugineb uuringul Keynote 164.

Uuringu Keynote 164 tulemused on avaldatud Le DT et al 2020.a. publikatsioonis¹⁵.

Euroopa Ravimiametile on näidustuse registreerimiseks lisaks esitatud täiendava jälgimisajaga andmeid.

Kajastame järgnevalt taotletud kolorektaalvähi tulemused uuringust Keynote 164 vastavalt Euroopa Ravimiameti kinnitatud tooteinfole⁵.

Uuring Keynote 164 oli mitmekeskuseline randomiseerimata avatud paljukohortne II faasi uuring mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR kolorektaalvähiga patsientidel, kelle haigus on edasi arenenud pärast eelnenud fluoropürimidiinipõhist ravi kombinatsioonis irinotekaani ja/või oksaliplatiiniga.

Kasvajastaatust hinnati esimesel aastal iga 9 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-164 osalenud 124 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 56 aastat (35% vanuses 65 või enam aastat); 56% mehed; 68% europiidsest rassist, 27% asiaadid; 41% ja 59% ECOG sooritusvõime staatusega vastavalt 0 ja 1. Üheksakümne seitsmel protsendil patsientidest oli M1 haigus ja 3%-l M0 haigus (paikselt kaugelearenenud, mitteresetseeritav). Seitsekümmend kuus protsenti patsientidest olid saanud 2 või enam eelnevat raviliini.

4.2.B.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Patsientidele manustati 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmsid esmased haiguse progresseerumise tõendid, oli lubatud ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitumiseni. Ilma haiguse progressioonita patsiente raviti kuni 24 kuud (kuni 35 tsükli).										
4.2.B.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Pole kohaldatav.										
4.2.B.4 Uuringu pikkus	Kooskõlas Keytruda tooteinfo ⁵ , oli uuringu jälgimisaja mediaan 37,3 kuud (vahemik: 0,1...65,2).										
4.2.B.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel.										
4.2.B.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Toome siinkohal väljavõtte Keytruda tooteinfo⁵ tabelist 37 objektiivse ravivastuse määra osas:</p> <p>Tabel 37. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-164</p> <table border="1" data-bbox="580 965 1469 1155"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>n = 124</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Objektiivne ravivastuse* määr</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ORR % (95% CI)</td> <td>34% (25,6; 42,9)</td> </tr> <tr> <td>Täielik ravivastus</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>Osaline ravivastus</td> <td>24%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Põhineb parima objektiivse ravivastusega patsientidel, st kinnitatud täielik või osaline ravivastus # Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil + Tähistab, et haiguse viimase hindamise ajal haiguse progressiooni ei esinenud NR = ei saavutatud</p> <p>Objektiivseid ravivastuseid täheldati sõltumata BRAF või RAS mutatsiooni staatusest. Objektiivse ravivastuse määr oli 34%.</p>	Tulemusnäitaja	n = 124	Objektiivne ravivastuse* määr		ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)	Täielik ravivastus	10%	Osaline ravivastus	24%
Tulemusnäitaja	n = 124										
Objektiivne ravivastuse* määr											
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)										
Täielik ravivastus	10%										
Osaline ravivastus	24%										
4.2.B.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, PFS ja OS.										

4.2.B.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Toome siinkohal väljavõtte Keytruda tooteinfo⁵ tabelist 37 ravivastuse kestvuse osas:

Tabel 37. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-164

Tulemusnäitaja	n = 124
Ravivastuse kestus*	
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (4,4; 58,5+)
% kestusega \geq 36 kuud [#]	92%

* Põhineb prima objektiivse ravivastusega patsientidel, st kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[#] Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil

+ Tähistab, et haiguse viimase hindamise ajal haiguse progressiooni ei esinenud

NR = ei saavutatud

Objektiivseid ravivastuseid täheldati sõltumata BRAF või RAS mutatsiooni staatusest.

Patsientidel, kellel oli objektiivse prima ravivastusena kinnitatud kas täielik või osaline ravivastus, oli hinnanguline ravivastus 36 kuud või pikem 92% nendest.

Uuring Keynote 164 oli avatud ühe haruga faas 2 uuring. Selline uuringudisain oli tingitud sellest, et kolorektaalvähi teise või hilisema ravirea MSI-H/dMMR patsientide arv on suhteliselt väike ja samuti sellest, et tegu oli teise või veel hilisema ravireaga kus ravivalikute hulk on piiratum.

Sellise uuringudisaini puuduseks on kontrollrühma puudumine. Euroopa Raviameti hindamisaruandel¹⁴ on dokumenteeritud EMA-le esitatud kaudne võrdlus ajaloolise kontrolliga. Hindamisaruanne dokumenteerib EMA arvamuse, et

- ajaloolise kontrolli aluseks oleva metaanalüüsi meetodika on asjakohane;
- metaanalüüs on heterogeene, eriti mis puudutab sellesse hõlmatud uuringuid;
- kuigi sellise metaanalüüsi tulemusi ei saa lugeda tugevaks tõendusmaterjaliks, saab neid lugeda kasulikuks informatiivseks materjaliks hindamaks iga paikme raames esitatud andmeid.

Toome allolevas Euroopa Ravimiameti hindamisaruandest¹⁴ väljavõtted kaudsetest võrdlustest uuringu Keynote 164 osas:

Colorectal cancer

Table 3: Comparison of Efficacy Between SLR/meta-analysis and KEYNOTE-164 (CRC)

	CRC			
	SLR/meta-analysis		KEYNOTE-164 ^a	
	Unselected Population	I/O (mono) in MSI-H/dMMR Population	Cohort A	Cohort B
ORR, % (95% CI)	17.5 (14.2, 21.0)	36.5 (29.4, 43.8)	32.8 (21.3, 46.0)	34.9 (23.3, 48.0)
Median PFS, months (95% CI)	6.0 (5.6, 6.7)	8.3 (4.1, 10.7)	2.3 (2.1, 8.1)	4.1 (2.1, 18.9)
PFS rate, % at 6 Months	50.1	54.7	42.6	48.9
PFS rate, % at 12 Months	18.5	39.9	34.4	40.6
PFS rate, % at 24 Months	3.1	21.3	31.0	36.7
Median OS, months (95% CI)	13.1 (12.1, 14.0)	18.1 (12.4-19.1)	31.4	47.0 (19.2, NR)
OS rate, % at 6 Months	79.8	79.4	86.9	84.1
OS rate, % at 12 Months	59.0	65.1	72.1	76.2
OS rate, % at 24 Months	23.5	38.6	55.3	63.0

Abbreviations: I/O=immunotherapy; NA=not available NR=not reached ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

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 põhisisuse andmed ravi ohutuse kohta									
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus									
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus								
Väga sage (≥1/10)	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte⁵ kohaselt:</p> <p>Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoterapia ohutust hinnatud 7631-l erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil nelja annuse (2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 200 mg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel) korral. Selles patsiendipopulatsioonis oli jälgimisperioodi mediaan 8,5 kuud (vahemikus 1 päev kuni 39 kuud) ja pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (31%), kõhulahtisus (22%) ja iiveldus (20%). Enamik monoterapia korral teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4). Immuunsusega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi rühmas (n = 1480) kõigi raskusastmete puhul 36,1% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 8,9% ning metastaaside ravi rühmas (n = 5375) kõigi raskusastmete puhul 24,2% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 6,4%. Uusi immuunsusega seotud kõrvaltoimeid adjuvantravi puhul ei tuvastatud.</p> <p>Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab monoterapiaga ravitud patsientidel* tabelina (osaline väljavõte tooteinfo⁵ tabelist 2):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Monoterapia</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Infektsioonid ja infestatsioonid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Väga sage</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>pneumoonia</td> </tr> </tbody> </table>	Monoterapia		Infektsioonid ja infestatsioonid		Väga sage	-	Sage	pneumoonia
Monoterapia									
Infektsioonid ja infestatsioonid									
Väga sage	-								
Sage	pneumoonia								

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia
Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Sage	infusioonireaktsioon ^a
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	hüpotüreoos ^b
Sage	Hüpertüreoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	söögiisu vähenemine
Sage	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	-
Sage	unetus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu
Sage	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia
Silma kahjustused	
Sage	silmade kuivus
Südame häired	
Sage	südamearütmia [†] (kaasa arvatud kodade virvendus)
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	-
Sage	hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit ^p
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu ^q , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Sage	koliit ^r , suu kuivus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	hepatiit ^u
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	kihelus ^w , lööve ^x ,
Sage	rasked nahareaktsioonid ^y , erüteem, dermatiit, kuiv nahk, vitiliigo ^z , ekseem, alopeetsia, akneformne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	lihaste ja luustiku valu ^{bb} , liigesevalu
Sage	müosiit ^{cc} , valu jäsemetes, artriit ^{dd}
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem ^{gg} , püreksia
Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad
Uuringud	
Väga sage	-
Sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine.
*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.	

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Vt eelnevat lõiku.
Rasked kõrvaltoimed	<p>Uuringu Keynote 158 publikatsiooni¹² alusel :</p> <p>Raviga seostatud, Grade 3 või raskemaid kõrvaltoimeid esines 14,6% patsientidel (sh. üks Grade 5 pneumoonia juht). 7,7% patsientidest esines tõsine kõrvaltoime, 9,4% patsientidest katkestas ravi tingituna kõrvaltoimetest.</p> <p>Uuringu Keynote 164 publikatsiooni¹⁵ alusel :</p> <p>Uuringu tulemusi raporteeriti eraldi kohordis A (n=61) ja kohordis B (n=63).</p> <p>Raviga seostatud, Grade 3 või 4 kõrvaltoimeid esines kohordis A 16% ja kohordis B 13% patsientidel. Grade 5 kõrvaltoimeid kummaski grupis ei esinenud. 3% mõlema kohordi patsientidest katkestas ravi tingituna kõrvaltoimetest.</p>
Võimalikud tüsistused	
<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>	
<p>Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.</p> <p>Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone, kas 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.</p> <p>Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.</p> <p>Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral ⁵.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise</u> <u>andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>	

Pole kohaldatav.

5. Tõendus põhjus 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 <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. Tervishoiuteenused (ravimiteenused)	327R Endomeetriumi kasvajate kemoteeraapiakuur, doksorubitsiin 323R Mao- ja söögitoruvähi kemoteeraapiakuur. Peensoole üksikjuhte ravitakse täna maovähi ravistandardi järgi. 266R Sapiteede kasvajate ravi 218R Metastaatilise kolorektaalvähi kemoteeraapiakuur	
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes
Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravi-juhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1.ESMO ESMO juhised on struktureeritud paikme-põhiselt ja kõiki juhiseid ei uuendata iga aasta.	2022	Juhis toob taotletud ravi osas välja : <ul style="list-style-type: none"> kuna immuunoteraapiat seostatakse võrrelduna kemo-teraapiaga 4.stadiumi maovähi MSI-H/dMMR patsientidel kõrge ravivastuse ja efektiivsusega, siis 		2.ravireas on MSI-H/dMMR patsientidel pembrolizumab soovitus (II,A,MCBS 3;

<p>Toome siinkohal info ühe mitte-kolorektaalvähi paikme juhise näitel – ESMO Maovähi Juhised 2022.¹⁶</p>		<p>tuleks kõikidel lokaalselt levinud mitteopereeritava kasvajaga ja metastaatilise maovähi patsientidel määrata MSI/MMR staatus ja sellele tulemuse alusel kohandada raviplaani.</p> <ul style="list-style-type: none"> Faas 2 uuringus Keynote 158 demonstreeriti pembrolizumab monoteeraapia kasutamisel varem ravitud kaugelearenenud kasvajaga MSI-H maovähi patsientidel objektiivset ravivastust 45,8%, mediaan PFSi 11 kuud, kusjuures mediaan üldelulemust ja mediaan ravivastust ei oldud veel saavutatud. Selliseid tulemusi ei ole kunagi kemoteeraapiaga raporteeritud. Kui kättesaadav, peaks seega pembrolizumab olema eelistatud ravivalikuks sellistel patsientidel. 	<p>ESCAT I-B).</p>
		<p>Vt. ülal – märkus juhises „If available, pembrolizumab should therefore be the preferred treatment in this setting.“</p>	
<p>2.NCCN</p> <p>FDA on pembrolizumab monoteeraapia näidustuse MSI-H/dMMR patsientide raviks teises või hilisemas ravireas registreerinud paikmeteüleselt. NCCN juhised on struktureeritud paikme-põhiselt.</p> <p>Toome siinkohal info ühe paikme juhise näitel – NCCN Gastric Cancer Guidelines 2022.2.¹⁵</p>	<p>2022</p>	<p>Juhis soovib pembrolizumab monoteeraapiat teises või hilisemas ravireas kategoorias: kasulik teatud olukordades (useful in certain circumstances) – MSI-H või dMMR kasvajad.</p> <p>Eelistatud</p> <ul style="list-style-type: none"> Ramucirumab and paclitaxel (category 1) Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2 overexpression positive adenocarcinoma Docetaxel (category 1) Paclitaxel (category 1) Irinotecan (category 1) Fluorouracil and irinotecan 2A Trifluridine and tipiracil for third-line or subsequent therapy (category 1) <p>Muud soovitatud</p> <ul style="list-style-type: none"> Ramucirumab (category 1) Irinotecan and cisplatin 2A 	<p>2A</p> <p>Vt. eelmist tulpa</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Fluorouracil and irinotecan + ramucirumab 2A • Irinotecan and ramucirumab 2A • Docetaxel and irinotecan 2B <p>Kasulikud teatud olukordades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entrectinib or larotrectinib for NTRK gene fusion-positive tumors 2A • Pembrolizumab,g,h for TMB high (≥ 10 mutations/megabase) tumors 2A • Dostarlimab-gxlyg,h,k for MSI-H or dMMR tumors 2A 	
3.ESMO Metastaatilise Kolorektaalvähi Juhised 2022. ¹⁷	2022	<p>Juhis toob taotletud ravi osas välja :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dMMR/MSI-H metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel on pembrolizumab korral demonstreeritud esimeses ravireas kasu võrrelduna kemoterapia ja sihtmärkraviga ning see on soovitatud standardravina (I,A;ESMO-MCBS 4, ESCAT:I-A). <p>Juhis ei käsitle enam metastaatilise kolorektaalvähi korral standardravina olukorda, kus patsient saaks esimese ravireana kemoterapiat, aga peale pembrolizumabi kättesaadavust Eestis esimeses ravireas on mõnda aega siiski patsiente, kes on enne seda alustanud esimeses ravireas kemoterapiaga ja kes progresseeruvad. Antud taotlus otsib võimalust teha pembrolizumab sellistele üksikutele patsientidele kättesaadavaks teises ravireas.</p>	
		<p>Vt. ülal – antud taotlus käsitleb metastaatilise kolorektaalvähi osas üleminekuaja jooksul esinevate üksikute patsientidega, kes on enne MSI-H/dMMR 1.ravirea standardravi (pembrolizumab) kättesaadavaks muutumist alustanud ravi kemoterapiaga.</p>	

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

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

1. Arutelu MSI-H või dMMR mitte-kolorektaalvähkide osas

Keytruda (pembrolizumab) monoterapia näidustus MSI-H või dMMR mitte-kolorektaalvähk kasvaja teise või hilisema ravirea raviks tugineb uuringul Keynote 158.

Uuringus Keynote 158 käsitletud üle 20st vähipaikmest on taotluse objektiks kooskõlas Keytruda tooteinfoga⁵ neli vähipaiget:

- kaugelearenenud või retsidi veerunud endomeetriumi kartsinoom, ja kelle haigus on progresseerunud läbi esimese palliatiivse ravirea ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks;
- mitteresetseeritav või metastaatiline mao, peensoole või sapiteede vähk, ja kelle haigus on progresseerunud läbi esimese palliatiivse ravirea.

Pembrolizumab monoterapia näitas MSI-H/dMMR endomeetriumi, mao, peensoole või sapiteede kasvajaga patsientide teise või hilisema raviliini ravis kõrget objektiivse ravivastuse määra 41-56% (keskmiselt 47%) ja ravivastuse saanud patsientidel demonstreeriti väga pikka ravivastuse kestvust.

Patsientidel, kellel oli objektiivse prima ravivastusena kinnitatud kas täielik või osaline ravivastus, oli hinnanguline ravivastus 36 kuud või pikem paigete lõikes 42-81% (keskmiselt 65% patsientidel oli ravivastuse pikkus 36 kuud või pikem).

Uuring Keynote 158 oli avatud ühe haruga faas 2 uuring. Sellise uuringudisaini puuduseks on kontrollrühma puudumine. Euroopa Ravimiameti hindamisaruandel¹⁸ on dokumenteeritud EMA-le esitatud kaudne võrdlus ajaloolise kontrolliga. Hindamisaruanne dokumenteerib EMA arvamuse, et

- ajaloolise kontrolli aluseks oleva metaanalüüsi meetodika on asjakohane;
- metaanalüüs on heterogeene, eriti mis puudutab sellesse hõlmatud uuringuid;
- kuigi sellise metaanalüüsi tulemusi ei saa lugeda tugevaks tõendusmaterjaliks, saab neid lugeda kasulikuks informatiivseks materjaliks hindamiseks iga paikme raames esitatud andmeid.

Hindamisaruandel dokumenteeritud kaudne võrdlus näitab pembrolizumab monoterapia võimalikku olulist kasu elulemuses võrrelduna ajaloolise kontrolliga.

ESMO ravijuhised.

ESMO juhised on struktureeritud paikme-põhiselt ja kõiki juhiseid ei uuendata iga aasta. Toome siinkohal info ühe mitte-kolorektaalvähi kasvaja paikme juhise näitel – ESMO Gastric Cancer Guidelines 2022¹⁶, mis toovad välja järgmist:

- kuna immuunoteraapiat seostatakse võrrelduna kemoterapiaga 4.staadiumi maovähi MSI-H/dMMR patsientidel kõrge ravivastuse ja efektiivsusega, siis tuleks kõikidel

lokaalselt levinud mitteopereeritava kasvajaga ja metastaatilise maovähi patsientidel määrata MSI/MMR staatus ja sellele tulemuse alusel kohandada raviplaani.

- Faas 2 uuringus Keynote 158 demonstreeriti pembrolizumab monoterapia kasutamisel varem ravitud kaugelearenenud kasvajaga MSI-H maovähi patsientidel objektiivset ravivastust 45,8%, mediaan PFSi 11 kuud, kusjuures mediaan üldelulemust ja mediaan ravivastust ei oldud veel saavutatud. Selliseid tulemusi ei ole kunagi kemoterapiaga raporteeritud. **Kui kättesaadav, peaks seega pembrolizumab olema eelistatud ravivalikuks sellistel patsientidel.**

2. Arutelu MSI-H või dMMR kolorektaalvähi osas

Eesti Onkoterapia Ühing on varem novembris 2021 esitanud TTL taotluse 1500 (pembrolizumab) monoterapiaga raviks MSI-H või dMMR metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide **esimese rea raviks**. Taotlus 1500 tugines uuringul Keynote 177. Haiglaravimite komisjon on 16.06.2022² soovitanud taotluse rahuldada ja seega ei ole see esimese ravirea näidustus käesoleva taotluse objektiks.

Siiski, üksikutel, aga iga üksikpatsiendi seisukohast kriitilistel, juhtudel võib ka edaspidi vaja olla ravi Keytruda (pembrolizumab) monoterapiaga MSI-H või dMMR mitteresetseeritava või metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel **pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi**:

- Juhtudel, kui patsient on varem alustanud ravi fluoropürimidiinipõhise kombinatsioonraviga ja esineb haiguse progressioon või on ravi katkestatud keemiaravi talumatuse tõttu.

Keytruda (pembrolizumab) monoterapia näidustus MSI-H või dMMR mitteresetseeritava või metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi tugineb uuringule Keynote 164.

Pembrolizumab monoterapia näitas MSI-H/dMMR kolorektaalvähi patsientide teise või hilisema raviliini ravis objektiivse ravivastuse määra 34%, kusjuures ravivastuse saanud patsientidel demonstreeriti väga pikka ravivastuse kestvust.

Patsientidel, kellel oli objektiivse prima ravivastusena kinnitatud kas täielik või osaline ravivastus, oli hinnanguline ravivastus 36 kuud või pikem 92% nendest.

Uuring Keynote 164 oli avatud ühe haruga faas 2 uuring. Selline uuringudisain oli tingitud sellest, et kolorektaalvähi teise või hilisema ravirea MSI-H/dMMR patsientide arv on suhteliselt väike ja samuti sellest, et tegu oli teise või veel hilisema ravireaga kus ravivalikute hulk on piiratum.

Sellise uuringudisaini puuduseks on kontrollrühma puudumine. Euroopa Raviameti hindamisaruandel¹⁴ on dokumenteeritud EMA-le esitatud kaudne võrdlus ajaloolise kontrolliga. Hindamisaruanne dokumenteerib EMA arvamuse, et

- ajaloolise kontrolli aluseks oleva metaanalüüsi metoodika on asjakohane;
- metaanalüüs on heterogeene, eriti mis puudutab sellesse hõlmatud uuringuid;
- kuigi sellise metaanalüüsi tulemusi ei saa lugeda tugevaks tõendusmaterjaliks, saab neid lugeda kasulikuks informatiivseks materjaliks hindamaks iga paikme raames esitatud andmeid.

Hindamisaruandel dokumenteeritud kaudne võrdlus näitab pembrolizumab monoterapia võimalikku olulist kasu elulemuses võrrelduna ajaloolise kontrolliga.

ESMO Metastaatilise Kolorektaalvähi Juhised 2022¹⁷.

Juhistes¹⁷ tuuakse välja, et dMMR/MSI-H metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel on pembrolizumab korral demonstreeritud esimeses ravireas kasu võrrelduna kemoterapia ja sihtmärkraviga ning see on soovitatud standardravina (I,A;ESMO-MCBS 4, ESCAT:I-A).

Juhis ei käsitle enam standardravina metastaatilise kolorektaalvähi korral olukorda, kus patsient saaks esimese ravireana kemoterapiat, aga peale pembrolizumabi kättesaadavust Eestis esimeses ravireas on mõnda aega siiski patsiente, kes on enne seda alustanud esimeses ravireas kemoterapiaga ja kes progresseeruvad. Antud taotlus otsib võimalust teha pembrolizumab sellistele üksikutele patsientidele kättesaadavaks teises ravireas.

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.

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).

Täiskasvanutel on KEYTRUDA (pembrolizumab) soovitatav annus kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse</i>	Konkreetsed juhiseid ei ole.

<i>minimaalne maht hinnatud.</i>	
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>	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <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>	
Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus pembrolisumabiga on Eestis olemas teistel näidustusel.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Pole kohaldatav
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Pole kohaldatav
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Pole kohaldatav
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Pole kohaldatav
8.6 Ravi tulemused Eestis	Pole kohaldatav

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Pembrolisumaabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (ja kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi).
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
A) Pembrolizumab monoteeraapia patsientide arv MSI-H või dMMR mitte-kolorektaalvähk	

kasvajatega teise või hilisema ravirea raviks.

B) Pembrolizumab monoterapia patsientide arv MSI-H või dMMR kolorektaalvähi teise või hilisema ravirea raviks.

A) Pembrolizumab monoterapia patsientide arv MSI-H või dMMR mitte-kolorektaalvähk kasvajatega teise või hilisema ravirea raviks.

9.2.1.A Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	8	Euroopa Raviameti hindamisaruandes ¹⁴ on toodud keskmine pembrolizumab ravitsüklite arv 14,3 (mediaan 8,0).	Eeldame lihtsustatud eelarvemõju arvutamisel, et kõik patsiendid alustavad 1. Jaanuar. Tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja esimesel aastal on eeldatavad kulud umbes poole väiksemad. Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. $8 * 14,3 = 114$
2. aasta	8	Sama	Sama
3. aasta	8	Sama	Sama
4. aasta	8	Sama	Sama

B) Pembrolizumab monoterapia patsientide arv MSI-H või dMMR kolorektaalvähi teise või hilisema ravirea raviks.

9.2.1.B Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	3-4	Euroopa Raviameti hindamisaruandes ¹⁴ on toodud keskmine pembrolizumab ravitsüklite arv 14,3 (mediaan 8,0).	Eeldame lihtsustatud eelarvemõju arvutamisel, et kõik patsiendid alustavad 1. Jaanuar. Tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja esimesel aastal on eeldatavad kulud umbes poole väiksemad. Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. $3,5 * 14,3 = 50$
2. aasta	1-2	sama	$1,5 * 14,3 = 21$
3. aasta	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav

4. aasta	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
----------	---	-----------------	-----------------

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

1. Metastaatilise MSI-H/dMMR mitte-kolorektaalvähkide teise või hilisema ravirea patsientide arv on hinnanguliselt 8.

Vaata arvutust Lisas 1: Endomeetriumi, sapiteede, mao- ja peensoole vähi teises ravireas MSI-H/dMMR pembrolizumab ravi võimalike patsientide hinnang.

2. Metastaatilise MSI-H/dMMR kolorektaalvähi teise või hilisema ravirea patsientide arv on hinnanguliselt 3-4 patsienti 2024.aastal

Eesti Onkoteraapia Ühing on varem novembris 2021 esitanud TTL taotluse 1500 (pembrolizumab) monoterapiaga raviks MSI-H või dMMR metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide **esimese rea raviks**. Taotlus 1500 tugines uuringul Keynote 177. Haiglaravimite komisjon on 16.06.2022² soovitanud taotluse rahuldada ja seega ei ole see esimese ravirea näidustus käesoleva taotluse objektiks.

Siiski, üksikutel, aga iga üksikpatsiendi seisukohast kriitilistel, juhtudel võib ka edaspidi vaja olla ravi Keytruda (pembrolizumab) monoterapiaga MSI-H või dMMR mitteresetseeritava või metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel **pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi**:

- Juhtudel, kui patsient on varem alustanud ravi fluoropürimidiinipõhise kombinatsioonraviga ja esineb haiguse progressioon.

Selliste patsientide arv on 2024.a. hinnanguliselt 3-4 patsienti, 2025 hinnanguliselt 1-2 patsienti.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>25</i>
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>12</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>13</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Osale taotletud patsiendidest täna juba teostatakse MSI määramine kuna see on juhiste kohaselt prognostilise
--	--

	<p>ning prediktiivse väärtusega: Eestis on testimine olnud seni juhupõhine kuna immuunravi võimalused piiratud.</p> <p>PERHis kokku seni kõik MSI testid : 2019 a novembri kuus alustasime MSI testimist PERH'is 2020 a 58 testi 2021 a 88 testi 2022 a 124 testi, alates 14.09.2022 tellitakse kõigile esmastele CRC' dele MSI.</p> <p>Edaspidi arvestame 400 MSI testi aastas PERHis. Põhimaht CRC, kuna testimise kõiki esmaseid CRC rutiinselt kuna 1.rea immuunravi muutub kättesaadavaks 1.1.23.</p> <p>Arvesse võttes, et PERHis ca 50% patsientides, siis võiks aastate lõikes arvud korrutada 2x saamaks kogu Eesti mahtu.</p> <p>Testimise maht on aasta-aastalt tõusnud.</p> <p>MSI määramiseks RT-PCRil baseeruva meetodil kasutatakse teenuskoodi 66610 *3, PERHis MSI analüüsi teostame PCR meetodiga: Idylla MSI test (Biocartis).</p> <p>MSI tuvastamiseks testitakse Idylla MSI testiga seitset biomarkerit. 66610 Biomarkeri (patogeeni, geneetilise või somaatilise mutatsiooni) määramine real-time-PCR-meetodil, hind 69,23*3</p>
<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></p>	<p>Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419</p> <p>Osale taotletud patsientidest täna juba teostatakse MSI määramine kuna see on juhiste kohaselt prognostilise ning prediktiivse väärtusega: Eestis on testimine olnud seni juhupõhine kuna immuunravi võimalused piiratud.</p> <p>CRC korral testitaks MSI-H täies mahus ka alternatiivi korral. Teiste taotluse paikmete osas (endomeetriumi ja sapiteede) testitaks alternatiivi korral hinnanguliselt juhupõhiselt, kuna marker on prediktiivse väärtusega patsiendi prognoosi osas ja seega juhise alusel soovitatud testida.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda</p>	<p>Asendaks olemasolevaid paikmepõhiseid kemoterapia</p>

<p>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></p>	<p>koode MSI-H/dMMR patsientide osas.</p>
<p>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></p>	<p>Ei ole tegu uute ravijuhtudega.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <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>Ei</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Ei</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Kaudselt hinnates omab kindlasti positiivset mõju – pembrolizumab monoteeraapia ravivastuse pikkus on väga pikk - haiguse progressiooni olulise edasi lükkamise või vältimisega paraneb elukvaliteet, säilib töövõime.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Me ei ole täna võimelised seda arvutama.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

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

Andres Mürsepp,
Merck Sharp & Dohme OÜ
A.H, Tammsaare tee 47,
Tallinn 11316
email: andres_muursepp@merck.com
tel : 50 99 207

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Näidustus on		

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kättesaadav:

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

registreeritud 2022.a. teises kvartalis ja teiste asutuste hinnangud ei ole veel kättesaadavad.		
<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>		
Ei ole kohaldatav		

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>	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt registreeritud näidustusele.
<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>	<p>Ebatõenäoline. Teoreetiliselt liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine.</p> <p>Ravimi kasutamine haiguse progressiooni ja/või patsiendi üldseisundi halvenemisel ei ole näidustatud.</p>
<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 kohaldatav.
<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 tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

1. TTL taotlus 1500 Pembrolizumab monoterapiiana mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumis-reparatsiooni geeni defektsusega (mismatch repair deficient, dMMR) metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea raviks täiskasvanutele.
https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2022/1500_tautlus_avalik.pdf
2. Haiglaravimite koosoleku protokoll 16.06.2022
https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite_komisjon_16.06.2022_avalik.pdf
3. Uuringu Keynote 158 (NCT02628067) andmed võrgulehel www.clinicaltrials.gov Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067>
4. Uuringu Keynote 164 (NCT02460198) andmed võrgulehel www.clinicaltrials.gov Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02460198>
5. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
6. ESMO scorecard for pembrolizumab: patients with unresectable or metastatic dMMR/MSI-H **endometrial** cancer that have progressed following prior treatment and have no alternative treatment options.
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-320-1>
7. ESMO scorecard for pembrolizumab: treatment of MSI-H or dMMR tumours in adults with unresectable or metastatic **gastric** cancer, who have disease progression on or following at least one prior therapy.
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-333-1>
8. ESMO scorecard for pembrolizumab: treatment of MSI-H or dMMR tumours in adults with unresectable or metastatic **small intestine** cancer, who have disease progression on or following at least one prior therapy.
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-334-1>
9. ESMO scorecard for pembrolizumab: treatment of MSI-H or dMMR tumours in adults with unresectable or metastatic biliary cancer, who have disease progression on or following at least one prior therapy.
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-335-1>

10. ESMO scorecard for pembrolizumab: treatment of MSI-H or dMMR tumours in adults with unresectable or metastatic **colorectal** cancer, who have disease progression on or following at least one prior therapy.
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-332-1>
11. NCCN Guidelines for Gastric Cancer.2022.2.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
12. Marabelle A, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020;38(1):1-10
<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.19.02105>
13. Mayo M., et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):929-938. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519. Epub 2022 Jun 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35680043/>
14. Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne taotletud näidustusele.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf
15. Le DT, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164.J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14.
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02107>
16. Lordick F, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01851-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01851-8/fulltext)
17. Cervantes A, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct 19:S0923-7534(22)04192-8. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Online ahead of print.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext)
18. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015-2019. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2022.
https://www.tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf
19. Loruso D., et al. ESGO 2022. 2022-RA-653-ESGO The impact of histology, prior therapy, and dMMR status on lenvatinib + pembrolizumab outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A subgroup analysis of Study 309/KEYNOTE-775. International Journal of Gynecological Cancer, Volume 32, Issue Suppl 2.
https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl_2/A102.1

Lisa 1: Endomeetriumi, sapiteede, mao- ja peensoole vähi teises ravireas MSI-H/dMMR pembrolizumab ravi võimalike patsientide hinnang.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Andres Müürsepp</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>	<i>Anneli Elme</i>