

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)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	617 1245
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	Kadri Putnik
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	6172436
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	kadri.putnik@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	237R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Uue näidustuse lisamine komplekshinda 237R : Adjuvantne pembrolizumab monoterapia peale melanoomi (AJCC klassifikatsiooni järgi III staadium) täielikku resektsiooni täiskasvanutel.
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input checked="" 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) ¹ <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) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Uue näidustuse lisamine planeeritavasse pembrolizumab ravikuuri 237R :
pembrolizumab monoterapiiana III staadiumi melanoomi ja lümfisõlmede haaratusega täiskasvanute adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni.

Uuendatud juhistes (NCCN) on pembrolizumab taotletud patsiendigrupile melanoomi adjuvantraviks soovitatud tõendustasemega kategooria 1.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Teenus on näidustatud:

- Naha pahaloomuline melanoom
- Adjuvantne ravi kestvusega 1 aasta (maksimaalselt 18 ravikuuri) pembrolizumab monoterapiiana
- Kasvaja levik peale kirurgilist eemaldamist AJCC 8 versiooni järgi staadium IIIa-IIIc (st lümfogeenselt levinud)

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C43 – naha pahaloomuline melanoom

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Eesti Vähiregistri andmed 2015⁴.

C43 melanoom	Juhtude arv	Lokaalne	Regionaalsete lümfisõlmede haaratus	Naaberorganite haaratus	Kaugmetaastaasid	Täpsustamata
Mehed	105	76,2%	10,5%	-	7,6%	5,7%
Naised	167	80,8%	10,2%	-	2,4%	6,6%
Kokku	272	79,0%	10,3%	-	4,4%	6,3%
Kokku	272	215	28	-	12	17

Melanoom on melanotüütidest pärinev pahaloomuline kasvaja. Melanoomid lokaliseeruvad enamasti nahal, harvem limaskestadel (silma, seede-, hingamis- ja suguelunditel). **Melanoomid moodustavad umbes 5% nahakasvajatest, ent samal ajal põhjustavad 80-90% nahakasvajatest tingitud surmadest.** Melanoomi etioloogia on multifaktoriaalne, olles seotud nii

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

keskkonna kui geneetiliste teguritega, enamasti haigestuvad keskealised inimesed.

2015. aastal oli Eestis Vähiregistri andmetel 272 melanoomi esmasjuhtu. Haigestumuskindaja naistel vastavalt 23,9 ja meestel 17,1 / 100 000 elaniku kohta . **Enam kui 57% esmajuhtudest diagnoositakse noorematel kui 65 eluaastat. Haigestunutest 20% moodustavad noored täiskasvanud (20-45a) (5).**

Melanoomi ravi sõltub haiguse staadiumist. AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) poolt kasutusele võetud TNM klassifikatsioonisüsteem võimaldab standardiseerida melanoomi diagnoosimist, ravi ning hinnata ka haiguse prognoosi.

Lokaalselt ja regionaalselt levinud melanoomi ravi on kirurgiline. Kasvaja eemaldatakse täielikult juba sageli esmase diagnostilise protseduuri käigus (totaalbiopsia) ning vastaval esmase patomorfoloogilisele vastusele kasvajakolde paksuse kohta tehakse edasised raviotsused.

Kasvaja algkolle paksusega üle 0.8 mm järgneb (diagnostiline) valvurlümfisõlme biopsia (VLSB) koos laiendatud armikoe eksisiooniga.

Valvurlümfisõlme biopsia tulemusel (kasvajarakud lümfisõlmes) toimub edasine otsus kogu regionaalse lümfisõlmede paketi eemaldamise (täielik lümfadenektoomia) osas. VLSB ei tehta juhul, kui on kliiniliselt palpeeritavad kasvajalised lümfisõlmed – sellisel juhul tehakse koheselt terapeutiline täielik lümfadenektoomia.

Vaid peale kirurgilist ravi on võimalik kindlaks määrata melanoomi staadium AJCC klassifikatsiooni järgi.

Melanoomi varajasel avastamisel (AJCC staadium IA) on haiguse prognoos tervistumisele väga hea. Oodatav 10-aastane elulemus I staadiumi korral on 95%. Kuid melanoomi iseloomustab varajane metastaseerumine lümf- ja vereringesüsteemi. Umbes 2/3 metastaasidest on sedastatavad regionaalsetes lümfisõlmedes (AJCC III staadium) ning kolmandik haigusest metastaseerub koheselt teistesse organitesse (AJCC IV staadium) jättes lümfogeense leviku vahele.

American Cancer Society andmetel on III staadiumi melanoomi 5-aasta alulemus vahemikus 40-78% ning 10-aasta elulemuse prognoos veelgi madalam, jäädes vahemikku 24-86%.

Käesolev teenuse taotlus on mõeldud patsientidele, kelle melanoom on kirurgiliselt täielikult eemaldatud ning vastavalt AJCC staadiumile on kõrge retsidiivi riskiga. Lümfogeenselt levinud melanoomi adjuvantse ravi eesmärk on vähendada eelkõige retsidiivi riski ja selle läbi ka suremust haigusesse.

Kuni 2015 aastani on olnud lokaalselt levinud melanoomi adjuvantravi võimalused kogu maailmas heterogeensed ning riigiti erinevad. Kasutusel on olnud immuunmoduleerivad tsütokiinid (interferoon -INF) erinevates annustes ja raviskeemides. Üldise elulemuse kasu ei ole ühegi interferooni annustuse korral publitseeritud:

1. Kõrgdoosi INF – kasutusel USA-s, Kesk ja Lõuna Euroopas III staadiumi melanoomide adjuvantravi
2. Madaldoosi INF – kasutusel Põhja Euroopas, enamasti III staadiumi adjuvantravi
3. Pegüleeritud INF – registreeritud USA-s ja Sveitsis, III staadiumi melanoomi ravi
4. Ipilimumab – registreeritud USA-s III staadiumi melanoomi adjuvantraviks kuni 3 aastat.

Eesti Haigekassa kompenseerib patsientidele, kelle melanoom on AJCC klassifikatsiooni järgi II staadiumis ravi subkutaanse ravi madaldoosi interferoon-alfa (LD-INFa – Roferon

L03AB04 peale kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist. Ravim kompenseeritakse patsiendile 100% soodusmääraga.

Pragune alternatiiv melanoomi kõrge retsidiivi ja/või metastaseerumise riskiga (III staadium) patsientidel Eestis puudub.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „pembrolizumab melanoma adjuvant“, valikukriteeriumiks oli kliiniline uuring.

Otsingu tulemusel leiti 1 uuring¹:

Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15. PubMed PMID: 29658430.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658430>

Uuring on samuti kantud Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfole.

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhjuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-054, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli **täielikult resetseeritud IIIA (> 1 mm lümfisõlme metastaas), IIIB või IIIC staadiumi melanoom (AJCC 7 versiooni alusel).**

Kokku 1019 täiskasvanud patsienti randomiseeriti (1:1) saama kas 200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel (n=514) või platseebot (n=505) kuni ühe aasta jooksul, haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt Ameerika Vähiuuringute Ühiskomitee (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) 7. väljaande staadiumitele (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1...3 positiivset lümfisõlme vs. IIIC ≥ 4 positiivset lümfisõlme) ja geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika, Euroopa riigid, Austraalia ja teised riigid nagu määratud). Patsientidel pidi olema läbitud regionaalne lümfadenektoomia.

Nende 1019 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised:

	<p>mediaanne vanus 54 aastat (25% vanuses 65 või rohkem aastat); 62% mehed; ECOG sooritusvõime skoor 0 (94%) ja 1 (6%). Kuueteistkümmel protsendil oli IIIA staadium; 46% oli IIIB staadium; 18% oli IIIC staadium (1...3 positiivset lümfisõlme) ja 20% oli IIIC staadium (≥ 4 positiivset lümfisõlme); 50% oli BRAF V600 mutatsioon ja 44% oli BRAF metsik tüüp. PD-L1 ekspressiooni testiti retrospektiivselt immuunhistokeemilise uuringuga, millega määrati 22C3 anti-PD-L1 antiikehasid; 84% patsientidest oli PD-L1-positiivne melanoom (PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ kasvajakudedes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajakudede). Sama skoorisüsteemi kasutati metastaatilise melanoomi puhul (MEL skoor).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel 18 infusiooni (umbes üks aasta) või kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.</p> <p>Uuringus oli pembrolizumab ravi kestvus 9-18 ravikuuri. 55.4% patsientidest said ravi planeeritud mahus (13.8% tekkis vastuvõetamatu toksilisus; 21.4% haigus progresseerus ravi ajal)</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo
4.2.4 Uuringu pikkus	Publitseeritud andmete jälgimisperiood on 15,1 kuud (andmed on 2.okt.2017 seisuga (<i>clinical cutoff date</i>)).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid uurija hinnangul retsidiivivaba elulemus (RFS) kogupopulatsioonis ja PD-L1 positiivsete tuumoritega populatsioonis, kus RFS defineeriti kui aeg randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi ilmumiseni kuupäevani (lokaalne, piirkondlik või kaugmetastaas) või surmani, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsiga tõestati statistiliselt oluline RFS paranemine pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Andmed ravikavatsusega patsiendipopulatsioonis (Overall Intention-to-Treat Population).</u></p> <p>12 kuu RFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab grupis 75,4% (95% UV 71,3 – 78,9) • platseebo grupis 61,0% (95% UV 71,3 – 78,9) <p>Pembrolizumab grupis oli retsidiivivaba elulemus (RFS) oluliselt pikem kui platseebo grupis, riskitiheduste suhe (hazard ratio for recurrence or death) oli 0,57 (98.4% UV 0,43 – 0,74; P < 0,001).</p>

	<p>18 kuu RFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab grupis 71,4% (95% UV 66,8 – 75,4) • platseebo grupis 53,2% (95% UV 47,9 – 58,2) <p><u>Andmed PD-L1 positiivsete kasvajatega alagrupi patsientidel (853 patsienti, 84% patsientidest)</u></p> <p>Kuna PD-L1 positiivsete kasvajatega patsientide analüüs oli esmaseks kaastulemusnäitajaks, siis viidi läbi eelnevalt määratletud alarühma analüüs.</p> <p>84% patsientidest oli PD-L1-positiivne melanoom (PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ kasvajarakkudes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajarakkudega). Sama skoorisüsteemi kasutati metastaatilise melanoomi puhul (MEL skoor).</p> <p>12 kuu RFS PD-L1 positiivsete kasvajatega patsientidel</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab grupis 77,1% (95% UV 72,7 – 80,9) • platseebo grupis 62,6% (95% UV 57,7 – 67,0) <p>PD-L1 positiivsete kasvajatega patsientidel oli pembrolizumab grupis retsidiivivaba elulemus (RFS) oluliselt pikem kui platseebo grupis, riskitiheduste suhe (hazard ratio for recurrence or death) oli 0,54 (95% UV 0,42 – 0,69; $P < 0,001$).</p> <p>Nagu nähtub ülal toodud tulemustest, oli pembrolizumab efektiivsus PD-L1 positiivsete kasvajatega patsientidel sarnane ravikavatsusega kogupopulatsioonil (Overall Intention-to-Treat population) demonstreerituga.</p> <p>Seetõttu ei ole Euroopa Ravimiameti CHMP komisjoni poolt heaks kiidetud näidustus piiratud PD-L1 ekspressiooniga.</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Teisesed tulemused hõlmasid järgmisi näitajaid :</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaugmetastaaside vaba elulemus; • üldelulemus; • ohutus; • elukvaliteet.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><u>Kaugmetastaaside vaba elulemus</u></p> <p>Kaugmetastaasid (kas ainult kaugmetastaasid või kaug- ja regionaalsed metastaasid koos) esinesid :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15,2% patsientidel pembrolizumab grupis ja

	<ul style="list-style-type: none"> • 27,3% patsientidel platseebo grupis. <p>18 kuu kumulatiivne esinemissagedus kaugmetastaasi esinemisele esmase levikuga haiguse retsidiivi korral oli 16,7% pembrolizumab grupis ja 29,7% platseebo grupis (riskitiheduste suhe (hazard ratio) 0,53 (99% UV 0,37 – 0,76)).</p> <p><u>Üldelulemus</u> Üldelulemuse andmeid ei ole veel võimalik avaldada, sest jälgimisperiod ei ole olnud piisavalt pikk. Keynote 054 uuringu autorid väidavad, et võttes arvesse varasemaid adjuvantravi uuringuid interferooniga ja ipilimumabiga, on retsidiivivaba elulemus (RFS) tugevas korrelatsioonis üldise elulemusega, seega saab esmast tulemusnäitajat käsitleda kaudselt surrogaadina ennustamaks edaspidist üldise elulemuse paranemist võrrelduna platseebo grupiga⁶</p> <p><u>Ohutus</u> Kõrvaltoimed on toodud taotluse punkti 4.3.1. all. Adjuvantravi uuringu järel ei ole saadud uut ohutusalaast informatsiooni, mis vajaks eraldi väljatoomist.</p> <p><u>Elukvaliteet</u> Elukvaliteedi andmeid ei ole veel raporteeritud.</p>
--	--

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta																									
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus																									
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus																								
Väga sage ($\geq 1/10$)	Tabelis on toodud taotluse aluseks olevas uuringus ¹ raporteeritud kõrvaltoimed, mis esinesid vähemalt 10% patsientidest (kas pembrolizumab või platseebo grupis) või mis olid hinnanguliselt meditsiiniliselt asjakohased.																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th>Pembrolizumab (n=509)</th> <th>Platseebo (n=502)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kõik kõrvaltoimed</td> <td>93,3%</td> <td>90,2%</td> </tr> <tr> <td>Raviga seotud kõrvaltoimed</td> <td>77,8%</td> <td>66,1%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Väsimus</td> <td>37,1%</td> <td>33,3%</td> </tr> <tr> <td>Nahareaktsioonid-lööve</td> <td>16,1%</td> <td>10,8%</td> </tr> <tr> <td>Nahareaktsioonid-kihelus</td> <td>17,7%</td> <td>10,2%</td> </tr> <tr> <td>Diarrea (kõhulahtisus)</td> <td>19,1%</td> <td>16,7%</td> </tr> </tbody> </table>	Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab (n=509)	Platseebo (n=502)	Kõik kõrvaltoimed	93,3%	90,2%	Raviga seotud kõrvaltoimed	77,8%	66,1%				Väsimus	37,1%	33,3%	Nahareaktsioonid-lööve	16,1%	10,8%	Nahareaktsioonid-kihelus	17,7%	10,2%	Diarrea (kõhulahtisus)	19,1%	16,7%
Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab (n=509)	Platseebo (n=502)																							
Kõik kõrvaltoimed	93,3%	90,2%																							
Raviga seotud kõrvaltoimed	77,8%	66,1%																							
Väsimus	37,1%	33,3%																							
Nahareaktsioonid-lööve	16,1%	10,8%																							
Nahareaktsioonid-kihelus	17,7%	10,2%																							
Diarrea (kõhulahtisus)	19,1%	16,7%																							

	Artralgia (liigesvalu)	12,0%	11,0%																																																												
	Iiveldamine	11,4%	8,6%																																																												
	Düspnoe	5,9%	3,0%																																																												
	<p>Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab grupis 93,9% patsientidel ja platseebo grupis 90,2% patsientidel.</p> <p>Raviga seotuks loetud kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab grupis 77,8% patsientidel ja platseebo grupis 66,1% patsientidel.</p> <p>Kõrvaltoime tõttu katkestas ravi 13,8% patsientidest (võrrelduna 2,2% platseebo rühmas).</p>																																																														
Immuunreaktsioonid	<p>Tabelis on toodud taotluse aluseks olevas uuringus¹ raporteeritud immuunreaktsioonidega seotud kõrvaltoimed, mis esinesid vähemalt 10% patsientidest (kas pembrolizumab või platseebo grupis) või mis olid hinnanguliselt meditsiiniliselt asjakohased (andmed on esitatud kooskõlas publikatsiooniga.)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th>Pembrolizumab (n=509)</th> <th>Platseebo (n=502)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik kokku</td> <td>37,3%</td> <td>9,0%</td> </tr> <tr> <td>hüpotüreos</td> <td>14,3%</td> <td>2,8%</td> </tr> <tr> <td>hüpertüreos</td> <td>10,2%</td> <td>1,2%</td> </tr> <tr> <td>Türeoidiit</td> <td>3,1%</td> <td>0,2%</td> </tr> <tr> <td>Hüpfüsiit</td> <td>2,2%</td> <td>0,2%</td> </tr> <tr> <td>1 tüüpi diabeet</td> <td>1,0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Neerupealise puudulikkus</td> <td>1,0%</td> <td>0,8%</td> </tr> <tr> <td>Pneumoniit või interstitsionaalne kopsuhaigus</td> <td>3,3%</td> <td>0,6%</td> </tr> <tr> <td>Sarkoidoos</td> <td>1,4%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Vitiliigo</td> <td>4,7%</td> <td>1,6%</td> </tr> <tr> <td>Rasked nahareaktsioonid</td> <td>0,6%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Koliit</td> <td>3,7%</td> <td>0,6%</td> </tr> <tr> <td>Pankreatiit</td> <td>0,4%</td> <td>0,2%</td> </tr> <tr> <td>Hepatiit</td> <td>1,8%</td> <td>0,2%</td> </tr> <tr> <td>Muud immuunreaktsioonidega seotud kõrvaltoimed</td> <td>2,9%</td> <td>1,0%</td> </tr> <tr> <td>Nefriit</td> <td>0,4%</td> <td>0,2%</td> </tr> <tr> <td>Uveiit</td> <td>0,4%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Müosiit</td> <td>0,2%</td> <td>0,2%</td> </tr> <tr> <td>Müokardiit</td> <td>0,2%</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Immuunreaktsioonidega seotud kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab grupis 37,3% patsientidel ja platseebo grupis 9,0% patsientidel.</p>			Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab (n=509)	Platseebo (n=502)	kõik kokku	37,3%	9,0%	hüpotüreos	14,3%	2,8%	hüpertüreos	10,2%	1,2%	Türeoidiit	3,1%	0,2%	Hüpfüsiit	2,2%	0,2%	1 tüüpi diabeet	1,0%	0%	Neerupealise puudulikkus	1,0%	0,8%	Pneumoniit või interstitsionaalne kopsuhaigus	3,3%	0,6%	Sarkoidoos	1,4%	0%	Vitiliigo	4,7%	1,6%	Rasked nahareaktsioonid	0,6%	0%	Koliit	3,7%	0,6%	Pankreatiit	0,4%	0,2%	Hepatiit	1,8%	0,2%	Muud immuunreaktsioonidega seotud kõrvaltoimed	2,9%	1,0%	Nefriit	0,4%	0,2%	Uveiit	0,4%	0%	Müosiit	0,2%	0,2%	Müokardiit	0,2%	0%
Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab (n=509)	Platseebo (n=502)																																																													
kõik kokku	37,3%	9,0%																																																													
hüpotüreos	14,3%	2,8%																																																													
hüpertüreos	10,2%	1,2%																																																													
Türeoidiit	3,1%	0,2%																																																													
Hüpfüsiit	2,2%	0,2%																																																													
1 tüüpi diabeet	1,0%	0%																																																													
Neerupealise puudulikkus	1,0%	0,8%																																																													
Pneumoniit või interstitsionaalne kopsuhaigus	3,3%	0,6%																																																													
Sarkoidoos	1,4%	0%																																																													
Vitiliigo	4,7%	1,6%																																																													
Rasked nahareaktsioonid	0,6%	0%																																																													
Koliit	3,7%	0,6%																																																													
Pankreatiit	0,4%	0,2%																																																													
Hepatiit	1,8%	0,2%																																																													
Muud immuunreaktsioonidega seotud kõrvaltoimed	2,9%	1,0%																																																													
Nefriit	0,4%	0,2%																																																													
Uveiit	0,4%	0%																																																													
Müosiit	0,2%	0,2%																																																													
Müokardiit	0,2%	0%																																																													

Rasked kõrvaltoimed	<p>Grade 3 või kõrgem kõrvaltoimeid, mis olid seotud raviga, esines pembrolizumab grupis 14,7% patsientidel ja platseebo grupis 3,4% patsientidel. Pembrolizumabiga seostati ühte surma (müosiit).</p> <p>Immuunreaktsioonidega seotud grade 3 või 4 kõrvaltoimeid esines pembrolizumab grupis 7,1% patsientidel ja platseebo grupis 0,6% patsientidel.</p> <p>Pembrolizumab grupis esines kokku 43 grade 3 või 4 kõrvaltoimet kokku 36 patsiendil (7,1%). Nendest 34 rasket kõrvaltoimet taandusid.</p>
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p><u>Iivelduse</u> puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon),</p> <p><u>Nahalööbe</u> raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin).</p> <p><u>Kõhulahtisuse</u> puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.</p> <p>Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormoone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
<p>Taotletav näidustus on esitatud ravimiametitele üle maailma.</p> <ul style="list-style-type: none"> - FDA teeb eeldatavalt otsuse veebruaris 2019. - Euroopa Ravimiameti CHMP komisjon väljendas oma positiivset arvamust² 18.oktoober 2018 ja tavapäraselt eeldatakse näidustuse registreerimist 67 päeva hiljem (2018.a. lõpus). 	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Melanoomi adjuvantseks raviks AJCC klassifikatsiooni järgi III staadiumis, puudub praegusel hetkel Eesti Haigekassa poolt rahastatud alternatiiv.

Eesti Haigekassa kompenseerib patsientidele, kelle melanoom on AJCC klassifikatsiooni järgi II

staadiumis ravi subkutaanse ravi madaldoosi interferoon-alfa (LD-INFa – Roferon L03AB04 peale kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist. Ravim kompenseeritakse patsiendile 100% soodusmääraga.

2013 Eesti Haigekassa poolt tellitud ja rahastatud kliiniline audit “**Naha melanoomi diagnostika ja ravi 2012. aastal esmashaigestunud patsientidel**” mis on avaldatud Eesti Arstis on tehtud järgnev ettekirjutus erialaseltsidele: “**Erialaühendustel läbi arutada adjuvantse medikamentoosse ravi ühtne käsitlus Eestis viimaste teadusuuringute põhjal vajadusel koos ettepanekutega adjuvantravi finantseerimise korrigeerimiseks.**

Et kuni käesoleva hetkeni puudusid kliiniliste uuringute tulemused, mis võimaldanuks nimetatud ettekirjutust järgida, siis ei ole seda tänaseni tehtud.

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	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) ³	Version 1.2019 — November 1, 2018	Nivolumaab või Pembrolizumab või Dabrafenib/trametinib BRAF V600 mutatsiooniga patsientidel või Jälgimine	Nivolumaab (kategooria 1) Pembrolizumab (kategooria 1) Dabrafenib/trametinib BRAF V600 mutatsiooniga patsientidel (kategooria 1) Jälgimine (juhistes ei ole välja toodud tõendus põhisust.)	
ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>) ⁵	2015	Juhis ei ole ajakohastatud		

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Efektiivsus võrrelduna alternatiiviga

12 kuu RFS

- pembrolizumab grupis 75,4% (95% UV 71,3 – 78,9)
- platseebo grupis 61,0% (95% UV 71,3 – 78,9)

Pembrolizumab grupis oli retsidiivivaba elulemus (RFS) oluliselt pikem kui platseebo grupis,

riskitiheduste suhe (hazard ratio for recurrence or death) oli 0,57 (98.4% UV 0,43 – 0,74; P < 0,001).

18 kuu RFS

- pembrolizumab grupis 71,4% (95% UV 66,8 – 75,4)
- platseebo grupis 53,2% (95% UV 47,9 – 58,2)

Ohutus võrrelduna alternatiiviga

Immuunreaktsioonidega seotud kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab grupis 37,3% patsientidel ja platseebo grupis 9,0% patsientidel.

Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab grupis 93,9% patsientidel ja platseebo grupis 90,2% patsientidel.

Raviga seotuks loetud kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab grupis 77,8% patsientidel ja platseebo grupis 66,1% patsientidel.

Grade 3 või kõrgem kõrvaltoimeid, mis olid seotud raviga, esines pembrolizumab grupis 14,7% patsientidel ja platseebo grupis 3,4% patsientidel. Pembrolizumabiga seostati ühte surma (müosiit).

Immuunreaktsioonidega seotud grade 3 või 4 kõrvaltoimeid esines pembrolizumab grupis 7,1% patsientidel ja platseebo grupis 0,6% patsientidel.

Pembrolizumab grupis esines kokku 43 grade 3 või 4 kõrvaltoimet kokku 36 patsiendil (7,1%). Nendest 34 rasket kõrvaltoimet taandusid.

Kokkuvõtteks – pembrolizumab ohutusprofiil taotluse aluseks olnud uuringus oli sarnane varem raporteerituga.

Ravijuhised

Uuendatud juhistes (NCCN) on pembrolizumab taotletud patsiendigrupile melanoomi adjuvantraviks soovitatud tõendustasemega kategooria 1.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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).

Pembrolisumaabi manustatakse intravenoosse infusioonina fikseeritud doosis 200mg 30 minuti jooksul. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH)
SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)

	Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses.
7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Puuduvad andmed
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
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	
Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Melanoomi adjuvantravis ei ole vastavat teenust Eestis osutatud. Eesti Haigekassa on lisanud vastava teenuse (ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal, kood 237R) 2017. aastal kehtima hakanud tervishoiuteenuste loetellu patsientidele, kellel on kaugelearenenud melanoom.
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	Maksimaalne ravikuuride arv on 18 Kliinilise uuringu Keynote054 asndmetel saame eeldada, et planeeritud ravimahu läbivad 55% patsientidest. Ravi enneaegse lõpetamise tingib ligi viiendikul (21.4%) patsientidest haiguse progressioon ning

			ravi kõrvaltoimed 13.8%.
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	30-40	<p>Patsientide jaotust ühe aasta lõikes ei ole võimalik ennustada</p> <p>Publikatsiooni¹ kohaselt oli</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediaan ravitsüklite arv 18 • 55.4% patsientidest pembrolizumab grupis lõpetas 1 aastase raviperioodi (18 ravitsükli). Seega, keskmine ravipikkus on lühem kui mediaan. <p>Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada keskmist ravi pikkust käsitlevad andmed.</p>	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada keskmist ravi pikkust käsitlevad andmed.
2. aasta		Sama	Sama
3. aasta		Sama	Sama
4. aasta		Sama	Sama
<p>9.3 Prognoosi aluse selgitus</p> <p>Prognoosi aluseks saame võtta vaid Eesti Vähiregistri 2015 aasta andmed. Eestis puuduvad täpsemad andmed patsientide jaotuse kohta eri staadiumites, sest meil ei ole ühtset haiguse/paikmepõhist registrit, seetõttu saab orienteeruv arv olla oletuslik võttes arvesse Vähiregistri andmed ning võrreldes neid Eesti Haigekassa poolt osutatud teenuste statistikaga.</p> <p>Seoses sellega, et adjuvantne ravi kestab kuni 1 aasta, siis ei ole näha haigete kumulatsiooni järgnevatesse aastatesse.</p> <p>Haigete esmashaigestumise trend on Vähiregistri andmetel tõusnud, kuid seda lokaalselt levinud (AJCC staadiumid I-II arvelt).</p>			
<p>Taotletav näidustus on : Keytruda (pembrolizumab) monoterapiiana III staadiumi melanoomi ja lümfisõlmede haaratusega täiskasvanute adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni.</p> <p>Kasvaja täielik resektsioon rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhiste kohaselt toimub järgmistes etappides:</p> <p>Kasvaja algkolde täielik kirurgiline eemaldamine diagnostilistel eesmärgil.</p> <p>Melanoomi diagnoosi kinnitumisel on näidustatud algkolde armi laiendatud lõikus koos valvurlümfisõlme uuringuga ja selektiivse lümfadenektoomiaga (EHK teenuskoodi 0P2101).</p>			

Positiivse lümfisõlmede olemasolu korral teostatakse täielik lümfadenektoomia (EHK teenuskoodi OP2101).

Lümfisõlmede resektsiooniks kasutatakse EHK teenuskoodi OP2101 lümfadenektoomia.

- Teatud patsientidele teostatakse lümfisõlmede täielik resektsioon kasutades EHK koodi üks kord – negatiivsete valvurlümfisõlmede korral puudub vajadus täieliku lümfibasseini eemaldamiseks (tegemist on AJCC klassifikatsiooni järgi I ja II staadiumiga)
- Taotletava näidustusega haigetel (AJCC klassifikatsiooni järgi III staadium) eelduseks on

Tootja palus EHK-lt kaks andmepäringut

- 2017.a. ravitud isikute arv, kellel oli diagnoosiks C43 ja kellele teostati 2017.a. OP2101 lümfadenektoomia oli kokku 124.
- Nendest 124 isikust oli 25 isikut sellised, kellele tehti lümfadenektoomia vähemalt kaks korda (koodi OP2101 lümfadenektoomia kasutati kas 2017.a. vähemalt kaks korda või oli seda kasutatud üks kord 2017.a. ja samad patsiendid olid kasutanud koodi ka 2016.a.)

Sarnaselt päringule on eeldatava patsientide suurusjärg aastas Eesti Vähiregistri andmetel, mille 2015 aasta andmetel oli esmasel diagnoosil haigus levik regionaalsetesse lümfisõlmedesse (AJCC klassifikatsiooni järgi III staadium) 10,3% esmasjuhtudest, et 28 juhtu⁴.

Paraku ei ole registreeritud andmeid patsientide kohta, kelle haiguse esmane retsidiiv on lokaalne/regionaalne.

Kokkuvõtvalt on oodatav patsientide arv aastas suurusjärgus 30-40 patsienti.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Kaasaegset rahvusvahelistele nõutele vastavat esmase melanoomi diagnostikat ja ravi teostatakse Eestis kolmes raviasutuses (SA PERH, SA TÜK ja AS ITK). Nimetatud kolm raviasutust osalesid ka 2013 aastal Eesti Haigekassa poolt tellitud ning finantseeritud kliinilises auditis. Auditi eesmärgiks oli hinnata naha invasiivse ja *in situ* melanoomi (RHK-10 koodid vastavalt C43 ja D03) diagnostika ja ravi adekvaatsust 2012. aastal esmasdiagnoositud patsientidel tuginedes rahvusvahelistele ravijuhenditele ja publitseeritud kvaliteediinikaatoritele.

Tabel 9.4.1 saab tugineda vaid orienteeruvatele protsentuaalsetele osakaaludele, mis pärinevad eelnevate aastate Haigekassa teenuse osutamise statistikale.

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>60%</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>20%</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>20%</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Tervishoiuteenus 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
---	--

10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Puuduvad
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Alternatiivne raviteenus, mida taotluse rahuldamisel asendataks puudub.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Patsientide alternatiivne teenus on praegusel hetkel aktiivne jälgimine, mil patsient külastab raviasutust esimesel aastal 4-6 korda aastas, seega lisandub maksimaalselt 12 eriarsti ambulatoorset visiiti.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	Teenuse osutamisega ei kaasne vajadust profülaktiliselt väljakirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid. Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad ravimid on loetletud ohutuse peatükis.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	Haiguse taastekke kontrolluuringud on võrreldavad praeguse nõ jälgimisperioodi uuringutega, mistõttu lisakulutusi ette ei ole näha.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Teenus omab olulist mõju inimese edasisele toimetulekule: Haiguse taastekke ja/või surma risk väheneb 46% Aasta peale ravi lõpetamist on haigusvabad 75% ravi saanud haigetest.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole võimalik hinnata.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Hinnatakse eraldi.

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 : [REDACTED]

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõte 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 määär (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Taotletud näidustus on saanud 18.oktoober positiivse otsuse Euroopa Ravimiameti CHMP komisjoni poolt ja registreeritakse eeldatavalt 2018.a. lõpuks Kulutõhususe hindamised teiste asutuste poolt ei ole veel lõpule jõudnud.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Teenuse osutamisel ei ole reaalne eeldada patsiendilt omaosalust.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus		Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks oleks vaja teenuse kirjelduses täpsustada näidustus.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise		Teenuse osutamine üle 18 ravikuuri ei ole

tõenäosus	lubatud Teoreetiline võimalus liigkasutamiseks on patsientidel, kelle haigus ei ole AJCC klassifikatsiooni järgi III staadiumis (lümfisõlm positiivsed). Seetõttu peab totluse koostaja vajalikuks multimodallset konsiliaarset otsust, mis aitaks vältida ekslikku väärkasutust.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks. Optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik multimodaalse paikmepõhise onkoloogilise konsiiliumi otsus.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele. Teenuse pikem kasutus kui 1 aasta ei ole lubatud.	

13. Kasutatud kirjandus

1. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15. PubMed PMID: 29658430.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658430>
2. Euroopa Ravimiameti CHMP komisjoni positiivne arvamus ravimi Keytruda (pembrolizumab) uue taotletava näidustuse osas 18.oktoober 2018 (melanoomi adjuvantravi).
https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-keytruda-ii-47_en.pdf
3. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhised.
Version 1.2019 — November 1, 2018. Cutaneous Melanoma
<https://www.nccn.org/>
4. Vähihaigestumus Eestis 2015
Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister
http://www.tai.ee/images/Vähihaigestumus_Eestis_2015.pdf
5. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-32. doi: 10.1093/annonc/mdv297. PubMed PMID: 26314774.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314774>

6. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, et al. Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:87-96
7. Peeter Padrik, Jaan Soplepmann, Karin Hussar, Jüri Teras, Marina Teras, Kadri Putnik, Kristiina Ojamaa, Aidi Adamson, Mikk Saretok Kliinilise auditi „Naha melanoomi diagnostika ja ravi 2012. aastal esmashaigestunud patsientidel” kokkuvõte *Eesti Arst* 2014; 93(8):445–447

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2018
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	