

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoterapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa tn 2 // 4 // 6 // 8, Tartu, 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Helis Pokker
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Helis.pokker@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (<i>combined positive score, CPS</i>) ≥ 10 .
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hõreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse	

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

- 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 teha kättesaadavaks immuunravi-pembrolizumab lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapia esimese liini ravina täiskasvanud patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score, CPS*) ≥ 10 .¹

Rahvusvahelised ravijuhised soovivad metastaatilise põievähi esmavaliku raviks tsisplatiini sisaldavat keemiaravi kombinatsiooni, mis on ka tänane standardravi.²

Ligikaudu 50%-le uroteliaalse kartsinoomiga patsientidest kahjuks ei sobi tsisplatiinil põhinev kemoterapia.³⁻⁶

Patsiendigrupil, kellele tsisplatiin ei sobi, standardne efektiivne alternatiiv keemiaravina puudub ja patsiendid on sisuliselt ravita. Meditsiiniline vajadus efektiivse ravi järele on väga suur ja PD-L1 positiivsetele patsientidele parimaks alternatiiviks on kas pembrolizumab või atesolizumab.

Pembrolizumabi taotletud näidustus on soovitatud ESMO¹⁹, EAU² ja NCCN¹⁶ ravijuhistes, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2.

Pembrolizumabi soovitatav annus monoterapiapana on kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni.¹

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

<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>Pemrolizumab on monoteeraapiana näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (<i>combined positive score, CPS</i>) ≥ 10</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Uroteliaalne kartsinoom ehk transitoorakuline vähk on kõige sagedamini esinev kuse-elundkonna kasvaja. Sellest 90-97% lokaliseerub põies, 8% neeruvaagnas ja 2% kusejuhas või kusitis. Esinemissagedus maailmas on kasvava trendiga, hetkel 3% kõikidest vähkidest. Sageduselt 9. kohal vähkide seas. Meestel sageduselt 4. vähk, naistel 19. kohal. Meeste-naiste haigestumise suhe 3:1. Esmane diagnoos 90% juhtudest >55 aasta vanuses. Haiguse esmased sümptomid on hematuuria, urineerimissageduse muutus, düsuurilised vaevused. Kaugelearenenud haiguse korral võib esineda seljavalu, isu langust, jalgade turseid, luuvalusid.</p> <p>IV staadiumi uroteliaalse kartsinoomi 5-aasta elulemus on 5% ja see pole viimase 20 aastaga muutunud.</p> <p>Diagnoosimise hetkel on 10% patsientidest kaugelearenenud haigusega ja nende üldelulemuse mediaan esmase platiinipõhise keemiaraviga on 9-15 kuud. Tsisplatiin-sobilike patsientide korral, kellel üldjuhul standardravi gemtsitabiin plus tsisplatiin (GC) pikendab ravi elulemust ligikaudu 14 kuud ja üldine ravivastuse määr (RR) on 46-49%.⁸</p> <p>Pooled haigetest ei sobi raviks tsisplatiini sisaldava preparaadiga³⁻⁶ ja neil puudub tänaseni efektiivne ja ohutu standardravi.</p> <p>Tsisplatiinravi sobimatust on defineeritud järgmiselt: PS > 1; GFR < 60 mL/min; grade > 2 kuulmise kadu; perifeerne polüneuropaatia; ja New York Heart Association (NYHA) klass III südamepuudulikkus.⁷</p> <p>Eestis on tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kättesaadav I raviliinis keemiaravi karboplatiini + gemtsitabiiniga, mille kliinilised tulemused on võrreldes standardse tsisplatiini sisaldava raviga, äärmiselt tagasihoidlikud ja sisuliselt Eestis antud patsientide grupile ravi puudub.</p> <p>Hiljuti publitseeritud meta-analüüsis, mille eesmärgiks oli hinnata ajalooliste ravimeetodite efektiivsust tsisplatiin talumatute patsientide seas, raporteeriti karboplatiini + gemtsitabiini üldelulemuse mediaaniks kõigest 8.4 kuud.²⁰</p> <p>Uuringutes on raporteeritud, et tsisplatiini talumatud patsiendid, kellel on PS 2 ja GFR väiksem kui 60 mL/min jääb üldise ravivastuse määr (RR) karboplatiini + gemtsitabiini ja metotreksaat/karboplatiin/vinblastiiniga 20- 26% piiresse.⁹⁻¹¹</p> <p>Autorid on järeldanud, et patsiendid, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav ravi, ei saa kasu karboplatiini + gemtsitabiinile ega metotreksaat/karboplatiin/vinblastiinile põhinevast keemiaravi kombinatsioonist ja patsiendi grupile on vaja alternatiivseid raviskeeme.⁹⁻¹¹</p> <p>Sama kinnitab ka ESMO 2014 publitseeritud juhise, kus on öeldud, et ligikaudu 50% patsientidele ei</p>	

sobi tsisplatiini sisaldav raviskeem põhinedes ECOG skaala järgi tehtud üldseisundi hinnangule, halvenenud neerufunktsioonile või kaasnevatele haigustele. Neile patsiendidele võib rakendada palliatiivset ravi kas karboplatiini sisaldava raviskeemiga või monoterapiat taksaani või gemtsitabiiniga. Ravikombinatsioonid: *methotrexate/carboplatin/vinblastine* (MCAVI) ja *carboplatin/gemcitabine* (CarboGem) on aktiivsed tsisplatiinravile sobimatul patsiendirühmal aga ilma statistiliselt olulise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse paremuseta. [I, A].¹⁸

Olemasoleva keemiaraviga kaasneb samas raskesti talutav toksilisus, mis omakorda suurendab toksilisusega kaasnevaid ravikulusid: *paclitaxel, cisplatin and gemcitabine* (PCG) ja *gemcitabine, cisplatin* (GC) ravikombinatsioone kasutades on Grade 4 neutropeeniat vastavalt 35.8% vs. 20% (GC), febrilset neutropeeniat (13.2% vs. 4.3%) ja vajadus G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) järele 17% vs. 11%. *Gemcitabine/cisplatin* kombinatsiooniga kaasneb rohkem Grade 4 trombotsütopeeniat ja trombotsütopeeniast põhjustatud veritsust (11.4% vs. 6.8%).¹²

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „*pembrolizumab urothelial cancer cisplatin-ineligible*“, valikukriteeriumiks oli kliiniline uuring. Otsingu tulemusel leiti 1 uuring¹:

First-line **pembrolizumab** in **cisplatin-ineligible** patients with locally advanced and unresectable or metastatic **urothelial cancer** (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study.

Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, Plimack ER, Hahn NM, de Wit R, Pang L, Savage MJ, Perini RF, Keefe SM, Bajorin D, Bellmunt J.

Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1483-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. Epub 2017 Sep 26. PMID:28967485

Uuring on kantud Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfole.

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

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

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-052, mis oli lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi uuring patsientidel, **kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi.**

Algtaseme näitajad 370 uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi, olid järgmised: mediaanvanus 74 aastat (82% olid 65-aastased või vanemad); 77% olid meessoost; 89% olid valgenahalised ja 7% asiaadid. Kaheksakümne kaheksal protsendil oli M1 haigus ja 12%-l M0 haigus. Kaheksakümne viiel protsendil patsientidest olid vistseraalsed

	metastaasid, sealhulgas 21%-l olid maksa metastaasid. Tsisplatiinravi mittesobivuse põhjused olid järgmised: algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (50%), ECOG sooritusvõime staatus 2 (32%), ECOG sooritusvõime staatus 2 ja algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (9%) ja muud põhjused (III klassi südamepuudulikkus, 2. või suurema raskusastme perifeerne neuropaatia ja 2. või suurema raskusastme kuulmiskadu; 9%). Üheksakümmend protsenti patsientidest ei olnud varem ravi saanud ja 10% olid eelnevalt saanud adjuvantset või neoadjuvantset platinapõhist keemiaravi. Kaheksakümne ühel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 19%-l patsientidest oli primaarne kasvaja ülemises traktis. ^{1,13}																					
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Pembrolizumabi annuseks oli 200 mg iga 3 nädala järel kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. ^{1,13}																					
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Kuna tegemist oli avatud 2 faasi uuringuga, siis võrdlusrühma pembrolizumabi esimese liini uuringus, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi, ei olnud.																					
4.2.4 Uuringu pikkus	Ilma haiguse progressioonita patsiente võis ravida kuni 24 kuud. ^{1,13}																					
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (ORR), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR korras.																					
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Üldine ravivastuse määr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Üldise ravivastuse määr % (95% CI)</td> <td>29% (24; 34)</td> </tr> <tr> <td>Haiguse üle kontrolli saavutamise määr[†]</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>Täielik ravivastus</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Osaline ravivastus</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>Stabiilne haigus</td> <td>18%</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Kõrge PD-L1 ekspressiooniga patsiendid:</u> Uuringu KEYNOTE-052 raames viidi läbi analüüs patsientidel, kelle kasvajakasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-ga < 10 (n=251; 68%) või ≥ 10 (n=110; 30%), kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Kehtiv näidustus ja taotletav teenus on mõeldud ainult PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientidele, keda on populatsioonis 30% patsientidest ja kelle üldine ravivastuse määr on 47%^{1,13}.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>CPS < 10 N=251</th> <th>CPS ≥ 10 N=110</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Üldine ravivastuse määr</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Üldine ravivastuse määr, % (95% CI)</td> <td>20% (16; 26)</td> <td>47% (38; 57)</td> </tr> </tbody> </table>	Üldine ravivastuse määr		Üldise ravivastuse määr % (95% CI)	29% (24; 34)	Haiguse üle kontrolli saavutamise määr [†]	47%	Täielik ravivastus	9%	Osaline ravivastus	20%	Stabiilne haigus	18%	Tulemusnäitaja	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110	Üldine ravivastuse määr			Üldine ravivastuse määr, % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
Üldine ravivastuse määr																						
Üldise ravivastuse määr % (95% CI)	29% (24; 34)																					
Haiguse üle kontrolli saavutamise määr [†]	47%																					
Täielik ravivastus	9%																					
Osaline ravivastus	20%																					
Stabiilne haigus	18%																					
Tulemusnäitaja	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110																				
Üldine ravivastuse määr																						
Üldine ravivastuse määr, % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)																				

ASCO 2019 konverentsil esitletud KN-052 uuringu pikema jälgimisajaga avalikustatud andmete põhjal püsib, PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientidel, ravivastuse määr (ORR) 47% juures, lisaks 20% patsientidest on saavutatud täielik ravivastus (CR) vaatamata patsiendi populatsiooni keerukusele.¹⁹

Table 2. Objective Response Rate in All Patients and Those With CPS ≥ 10 per Independent Radiologic Review

Response	All Patients N = 370		CPS ≥ 10 N = 110	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Objective response rate	106 (28.6)	24.1-33.5	52 (47.3)	37.7-57.0
CR	33 (8.9)	6.2-12.3	22 (20.0)	13.0-28.7
PR	73 (19.7)	15.8-24.2	30 (27.3)	19.2-36.6
Stable disease	67 (18.1)	14.3-22.4	22 (20.0)	13.0-28.7
PD	157 (42.4)	37.3-47.6	30 (27.3)	19.2-36.6
No assessment^a	31 (8.4)	5.8-11.7	6 (5.5)	2.0-11.5
NE^b	9 (2.4)	1.1-4.6	0 (0)	0.0-3.3

CPS, combined positive score; CR, complete response; NE, nonevaluable; PD, progressive disease; PR, partial response.

^aNo available postbaseline imaging data.

^bHad a postbaseline scan, and best objective response was determined to be NE by RECIST v1.1.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS).

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt:

Ravivastuse kestus	
Mediaan kuudes (vahemik)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% kestusega ≥ 6 kuud	81% [‡]
Progressioonivaba elulemus	
Mediaan kuudes (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
6 kuu progressioonivaba elulemuse määr	33%
12 kuu progressioonivaba elulemuse määr	22%
Üldine elulemus	
Mediaan kuudes (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6 kuu üldise elulemuse määr	67%
12 kuu üldise elulemuse määr	47%

Kõrge PD-L1 ekspressiooniga patsiendid:

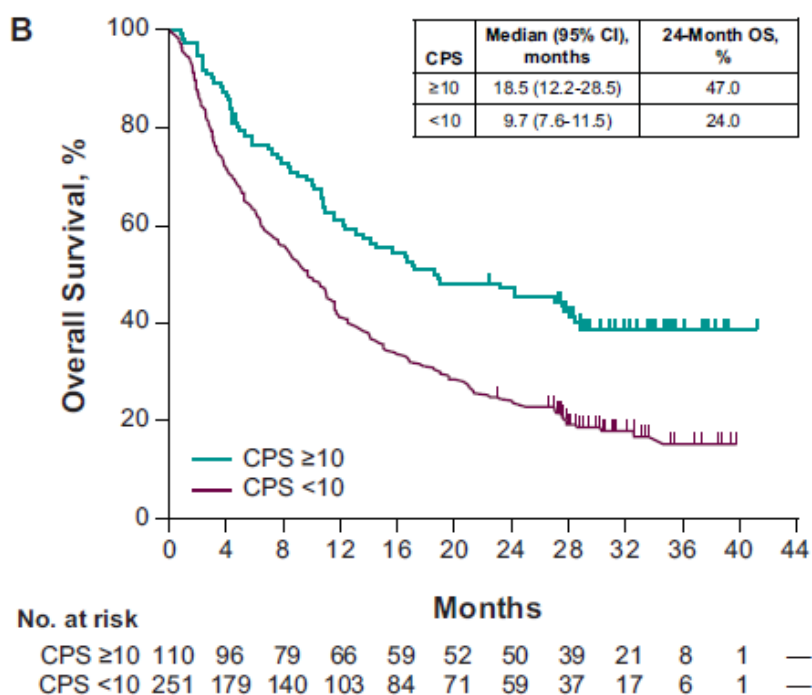
Nagu eelpool öeldud, uuringu raames viidi läbi analüüs patsientidel, kellel kasvaja ekspresseerisid PD-L1 CPS-ga ≥ 10 (n=110; 30%).

Kehtiv näidustus ja taotletav teenus on mõeldud ainult PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientidele, keda on 30% populatsioonist ja kelle üldise elulemuse mediaan on 19 kuud^{1,13}

Tulemusnäitaja	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12 kuu üldise elulemuse määr	41%	61%

Märkus - Eestis kõigis kolmes suuremas haiglas (PERH, TÜK ja ITK) on tänaseks juurutatud praktikasse meetod PD-L1 CPS skoori määramiseks 22C3 antikeyhaga.

ASCO 2019 konverentsil esitletud KN-052 uuringu pikema jälgimisajaga avalikustatud andmete põhjal on, PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientide grupis, kahe aasta möödudes elus 47% pembrolizumab ravil olnud patsientidest.¹⁹



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/ esinemissagedus	tüsistuse	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus

Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (32%), iiveldus (20%) ja kõhulahtisus (20%). Enamik monoteeraapia korral teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega.</p> <p>Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoteeraapia ohutust hinnatud 5884-l erineva vähipaikmega patsiendil.</p> <p>Allpool esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil kogutud teatistel, sõltumata uurija hinnangust nende põhjuslikule seosele.</p> <p>Väga sage: aneemia, hüpotüreoidism, söögiisu vähenemine, peavalu, düspnoe, köha, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, koliit, suu kuivus, lööve, kihelus, lihaste ja luustiku valu, liigesevalu, väsimus, jõuetus, ödeem, püreeksia.¹</p>
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<p>Sage: pneumoonia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, infusioonireaktsioon, hüpertüreoidism, hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia, unetus, pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia, silmade kuivus, südamearütmia (kaasa arvatud kodade virvendus), hüpertensioon, pneumoniit, koliit, suu kuivus, rasked nahareaktsioonid, erüteem, kuiv nahk, vitiliigot, ekseem, alopeetsia, akneformne dermatiit, valu jäsemetes, müosiit, artriit, gripitaoline haigus, külmavärinad.¹</p>
Rasked kõrvaltoimed	<p>Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoteeraapia ohutust hinnatud 5884-l erineva vähipaikmega patsiendil.</p> <p>Allpool on toodud <u>Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed</u>, mis olid hinnanguliselt meditsiiniliselt asjakohased, kuid mis ei pruukinud olla rasked kõrvaltoimed ja esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil kogutud teatistel, sõltumata uurija hinnangust nende põhjuslikule seosele.</p> <p><u>Pneumoniit</u> esines 253-l (4,3%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3., 4. või 5. raskusastme juhud vastavalt 106 (1,8%), 69 (1,2%), 13 (0,2%) ja 9 (0,2%) patsiendil. Pneumoniidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 98 (1,7%) patsienti.</p> <p><u>Koliit</u> esines 107-l (1,8%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 31 (0,5%), 62 (1,1%) ja 3 ($< 0,1\%$) patsiendil. Koliidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 29 (0,5%) patsienti.</p> <p><u>Hepatiit</u> esines 50-l (0,8%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 8 (0,1%), 31 (0,5%) ja 8 (0,1%) patsiendil. Hepatiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 19 (0,3%) patsienti.</p> <p><u>Nefriit</u> esines 22-l (0,4%) pembrolizumabi monoteeraapiana saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 5 (0,1%), 14 (0,2%) ja 1 ($< 0,1\%$) patsiendil. Nefriidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 10 (0,2%) patsienti.</p> <p><u>Neerupealiste puudulikkus</u> esines 46-l (0,8%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 19 (0,3%), 20 (0,3%) ja 3 (0,1%) patsiendil. Neerupealiste puudulikkuse tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga</p>

	<p>4 (0,1%) patsienti</p> <p><u>Hüpfüsiit</u> esines 36-l (0,6%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 13 (0,2%), 19 (0,3%) ja 1 (<0,1%) patsiendil. Hüpfüsiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 8 (0,1%) patsienti.</p> <p><u>Hüpertüreoidism</u> esines 244-l (4,1%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 64 (1,1%) ja 7 (0,1%) patsiendil. Hüpertüreoidismi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 3 (0,1%) patsienti.</p> <p><u>Hüpotüreoidism</u> esines 645-l (11,0%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 475 (8,1%) ja 8 (0,1%) patsiendil. Kaks patsienti (<0,1%) lõpetas ravi pembrolizumabiga hüpotüreoidismi tõttu.</p> <p>Immuunsüsteemiga seotud raskeid <u>nahareaktsioone</u> esines 89 (1,5%) patsiendil, sh 2., 3. ja 5. astme juhud vastavalt 10 (0,2%), 65 (1,1%) ja 1 (<0,1%) pembrolizumabiga ravitud patsiendil. Raske nahareaktsiooni tõttu katkestati ravi pembrolizumabiga 9 (0,2%) patsiendil. ¹</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>Livelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), vajadusel hüdrokortisooni sisaldavat salvi ning rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.</p> <p>Immunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormoone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. ▪ 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. <p>Immuunravi kõrvaltoimete käsitlemiseks on olemas ESMO poolt väljatöötatud juhised . (www.esmo.org)</p>	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liikvea Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. kusepõie ja kuseteede kasvajate keemiaravi	karboplatiini + gemtsitabiiniga	Efektiivsus madalam vs. tsisplatiini sisaldav raviskeem. ESMO 2014.a. [I, A] ¹⁸ Sisuliselt efektiivne alternatiiv keemiaravina puudub.
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	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
1. EAU (<i>European Association of Urology</i>) https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic ²	2017, täiendatud 2018 ja 2019	Esimese liini ravi tsisplatiini sobimatutele (unfit) patsientidele immuunsüsteemi kontrollpunkti raja inhibiitorid pembrolizumab ja atezolizumab sõtuvalt PDL-1 staatusest. ²	Soovituse tugevus -2 a Tõenduspõhisus tase-tugev
		Alternatiivset soovitus sisuliselt pole, kuna karboplatiini sisaldav keemiaravi kombinatsiooni soovitus on PD-L1 negatiivsetele patsientidele. (antud	Soovituse tugevus -2 a

		taotlus on ainult mõeldud PD-L1 positiivsetele.) ²	Tõendus põhisis tase-nõrk
2. ESMO juhised ¹⁸	Publitseeritud 2014, <i>eUpdate</i> 2019	Nii karboplatiinile põhinev keemiaravi kui ka pembrolizumabiga või atezolizumabiga ravi on soovitatud PD-L1-positiivsetele patsientidele, juhul kui on tegemist tsisplatiin sobimatute patsientidega. [III, B] ¹⁸ Tsiplatiin sobimatutele patsiendidele võib rakendada palliativset ravi kas karboplatiini sisaldava raviskeemina või monoterapiat taksaani või gemtsitabiiniga. Ravikombinatsioonid: <i>methotrexate/carboplatin/vinblastine</i> (MCAVI) ja <i>carboplatin/gemcitabine</i> (CarboGem) on aktiivsed patsiendirühmal, kellele ei sobi tsisplatiin aga ilma statistiliselt olulise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse paremuseta. [I, A]. ¹⁸	III, B I, A
3. NCCN juhised https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site ¹⁶	2018	Esmane ravivalik pts-le, kes ei sobi tsisplatiinravile: • gemcitabin+carboplatin • atezolizumab • pembrolizumab <i>alternatiivsed ravivalikud: gemcitabin, gemcitabin+ paclitaxel või isofosfamid+ doxorubicin+gemcitabin</i>	Kategooria 2 a
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Taotluse eesmärk teha kättesaadavaks immuunravi-pembrolizumabi lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapiat esimese liini ravina täiskasvanud patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (combined positive score, CPS) ≥ 10.¹ Rahvusvahelised ravijuhised soovivad metastaatilise põievähi esmavaliku raviks tsisplatiini sisaldavat keemiaravi kombinatsiooni, mis on ka tänane standardravi.²</p>			

Samas ligikaudu 50%-le uroteliaalse kartsinoomiga patsientidest ei sobi tsisplatiinil põhinev kemoterapia.

Neil puudub tänaseni efektiivne ja ohutu standardravi.

Meditsiiniline vajadus alternatiivse ravi järele patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, on väga suur ja vastavalt Euroopa Uroloogide Assotsiatsiooni soovitudele (EAU) 2019, ESMO ja NCCN soovitudele on PD-L1 positiivsetele patsientidele parimaks alternatiiviks kas pembrolizumab või atesolizumab.

Ühtlasi on tsisplatiin sobimatutele patsientidele, vaatamata patsiendi grupi keerukusele (kaasnevate haiguste profiil, ECOG sooritusvõime staatus 2 või rohkem), pembrolizumab ohtuse profiil soodne, põhinedes KN-052 ja KN-045 uuringutele.^{13,14,15}

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust on hinnatud uuringus KEYNOTE-052, mis oli lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi uuring patsientidel, **kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi.**

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (ORR), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR korras ja sekundaarsed tulemusmõõdikud olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS).

Uuringu KEYNOTE-052 raames viidi läbi patsientide analüüs PD-L1 < 10 või ≥ 10 CPS-ga, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. **PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsiente on ligikaudu 30% populatsioonist. Patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-ga ≥ 10, oli üldine ravivastusemäär 47% ja üldise elulemuse mediaan 19 kuud.**^{1,13}

Tulemusnäitaja	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Üldine ravivastuse määr		
Üldine ravivastuse määr, % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12 kuu üldise elulemuse määr	41%	61%

ASCO 2019 konverentsil KN-052 uuringu pikema jälgimisajaga esitletud andmete põhjal **püsib PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientidel ravivastuse määr (ORR) 47% juures, kusjuures 20% patsientidest on saavutatud täielik ravivastus (CR) ja kahe aasta möödudes on veel elus 47% pembrolizumab ravil olnud patsientidest, vaatamata patsiendi populatsiooni keerukusele.**¹⁹

Hetkel teadaolevalt publitseeritud andmetele tuginedes ei ole siiani, sellisel keerukal patsiendi populatsioonil, nii häid ravitulemusi saavutatud.

Märkus - Eestis kõigis kolmes suuremas haiglas (PERH, TÜK ja ITK) on tänaseks juurutatud praktikasse meetod, PD-L1 CPS skoori määramiseks, 22C3 antikehaga.

Ohtuse profiil: tsiplatiin sobimatutele patsientidele, vaatamata patsiendi grupi keerukusele (kaasnevate haiguste profiil, ECOG sooritusvõime staatus 2 või rohkem) on pembrolizumab ohtuse profiil soodne. Ohtuse andmed KN-052 uuringule põhinedes on sarnased KN-045 uuringu raporteeritud ohtuse profiiliga. KN-052 uuringus raporteeriti kõigi erinevate raskusastmetega kõrvaltoimeid (KT) 62% patsiendil ja Grade 3 või enam raskusastmega raviga seotud kõrvaltoimeid

raporteeriti 16% patsientidest. KN-045 uuringus raporteeriti raviga seotud kõrvaltoimeid 60.9% patsiendil, kes said raviks pemrolizumabi vs. 90.2% patsientidest, kes raviti kemoteeraapiaga. Rasked KT (Grade 3-5) täheldati harvem pemrolizumab ravi saajate hulgas vs. kemoteeraapia ravi rühmas (15.0% versus 49.3%, vastavalt).

KEYNOTE-052 uuring raporteeris ka imuunsüsteemiga seotud KT (irAEs) sagedusega 17%.

Kõige sagedasem irAEs oli hüpotüreoidism (6%), hüpertüreoidism (2%), koliit (2%), pneumoniit (2%), adrenaalne puudulikkus (1%), 1 tüüpi diabeet (1%), hepatiit (1%), diabeetiline ketoatsidoos (1%) ja türeoidiit (1%).

KEYNOTE-045 ja KEYNOTE-052 raporteerisid sarnast raviga seotud KT tõttu katkestamise profiili pembrolizumab ravi saanute hulgas: 5.6% ja 5% vastavalt, mis on parem võrreldes 11% keemiaravi rühmas raviga seotud katkestajate hulgaga. Tulemused näitasid soodsat pembrolizumab KT profiili vaatamata patsiendi grupi keerukusele ja väga piiratud ravivalikutele.^{13,14,15}

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

Pembrolizumabi ravi on intravenoosne. Enne järgmist ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit. Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärase ning mingeid erinõudeid ei kohaldu. Pembrolizumabi manustatakse 200 mg iga kolme nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Taotletav teenus on ambulatoorne raviteenus, mida võivad osutada tervishoiuasutused, kes omavad ambulatoorse onkoloogilise raviteenuse osutamiseks vastavat tegevusluba.

Vastavalt: Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum, Ida- Tallinna Keskhaigla ning Pärnu Haigla koostöös Põhja-Eesti Regionaalhaiglagaga.

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

Tervishoiuteenus on ambulatoorne kui patsiendi pooled faktorid ei nõua teenuse läbiviimist statsionaarses osakonnas (üldseisund, haigusest tulenevad vaevused)

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Onkoloogiline raviteenus

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamine

Puuduvad vastavasisulised tõendus põhised andmed.

<p>kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	
<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad kasvajakavastaste ravite manustamise ja käitlemise osas eriväljaõppe saanud õed.</p> <p>Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p>	
<p>Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks. Eestis kõigis kolmes suuremas haiglas (PERH, TÜK ja ITK) on tänaseks praktikasse juurutatud meetod PD-L1 CPS määramiseks 22C3 antikehaga.</p>	

<p>8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?</p>	<p>Konkreetselt taotletavat teenust Eestis varasemalt osutatud ei ole.</p> <p>Immuunravi PD-1/ PD-L1 antikehaga osutatakse metastaatilise melanoomi, kopsuvähi, neeruvähi ning Hodgkini tüüpi lümfoomi diagnoosiga patsientidele .</p> <p>Eesti Haigekassa teenuste nimekirjas on 2019.a. teenus 248R Kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur.</p>
<p>8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse</p>	<p>-</p>
<p>8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes</p>	<p>-</p>
<p>8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused</p>	<p>-</p>

8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta			
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	11	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad täpsemad mudeldatud andmed. Ravijuhude arv sõltub ravimi manustamise intervallist (2 nädalat vs 4 nädalat)	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad täpsemad mudeldatud andmed. Esimesel aastal võiks teenuseosutamise jaotada üldiselt 50% aasta esimesel poolel ja 50% teasel poolaastal – seega orienteeruvalt 133 korda 3-nädalase intervalliga
2. aasta	13	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad täpsemad mudeldatud andmed. Ravijuhude arv sõltub ravimi manustamise intervallist (2 nädalat vs 4 nädalat)	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad täpsemad mudeldatud andmed. Arvestuslik loogika võiks olla analoogne esimese aastaga: 50% eelnevast aastast ravi jätkavaid patsiente, kes ei jätka ravi kogu aasta vältel ja 50% alustavaid patsiente. Orienteeruv kordade

			arv 158 3-nädalase ravi intervalliga
3. aasta	15	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad täpsemad mudeldatud andmed. Ravijuhude arv sõltub ravimi manustamise intervallist (2 nädalat vs 4 nädalat)	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad täpsemad mudeldatud andmed. Arvestuslik loogika võiks olla analoogne esimese aastaga: 50% eelnevast aastast ravi jätkavaid patsiente, kes ei jätkka ravi kogu aasta vältel ja 50% alustavaid patsiente. Orienteeruv kordade arv 183 3-nädalase ravi intervalliga
4. aasta	15	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad täpsemad mudeldatud andmed. Ravijuhude arv sõltub ravimi manustamise intervallist (2 nädalat vs 4 nädalat)	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad täpsemad mudeldatud andmed. Arvestuslik loogika võiks olla analoogne esimese aastaga: 50% eelnevast aastast ravi jätkavaid patsiente, kes ei jätkka ravi kogu aasta vältel ja 50% alustavaid patsiente. Orienteeruv kordade arv 183 3-nädalase ravi intervalliga

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

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

IV staadiumi osakaal diagnoositud patsientidest on umbes 20%, seega 2015 aastal 45 patsienti. Lisaks lisanduvad haiguse progresseerumise tõttu patsiendid, kelle haigus on algselt olnud diagnoositud II-III staadiumis. Eesti surma põhjuste registri andmetel on uroteliaalvähk ligikaudu 110 juhul surmapõhjuseks igal aastal.

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

ravivajajaid on ligikaudu 100 patsienti aastas. Nendest ei sobi tsisplatiin põhisele ravile ligikaudu 50% patsientidest ehk 50 patsienti, üldseisundi tõttu ravile sobivaid on nendest ligikaudu 40-45 patsienti. Nendest omakorda ligikaudu 30% on PD-L1 CPS skooriga üle 10. Kokku on Eestis patsiente, kes vajavad 1 liini ravina pembrolizumabi ligikaudu 11-15 aastas.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel
Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtastutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Umbes 1/3 teenuse mahust</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Umbes 1/3 teenuse mahust</i>
<i>Sihtastutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Umbes 1/3 teenuse mahust</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	<p>Teenusele lisandub <u>ühekordselt</u> biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823, ▪ Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. <p>Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud ning heaks kiidetud testiga.</p>
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	-
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning</i>	Uus teenus asendab patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (<i>combined positive score, CPS</i>) ≥ 10 ,

<p><i>selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>tsütostaatilise ravi tervishoiuteenus (351R)</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Uusi ravijuhte ei lisandu</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusena <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, 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.</p>	<p>Taotletava tervishoiuteenusena võivad ravi järgselt kaasnedes konkreetse ravimi potentsiaalsete kõrvaltoimete kupeerimisest ja ravimisest tingitud lisakulud.</p> <p>Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), vajadusel hüdrokortisooni sisaldavat salvi ning rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.</p> <p>Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone:</p> <p>hormoon:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. ▪ 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Alternatiivse keemiaraviga kaasnev toksilisus, mis omakorda suurendab kaasnevaid ravikulusid: <i>paclitaxel, cisplatin and gemcitabine</i> (PCG) ja <i>gemcitabine, cisplatin</i> (GC) ravikombinatsioonide kasutades on Grade 4 neutropeeniat vastavalt 35.8% vs. 20% (GC), febrilset neutropeeniat (13.2% vs. 4.3%) ja vajadus G-CSF teenuskoodiga 304R (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>) järele 17% vs. 11%. <i>Gemcitabine/cisplatin</i> kombinatsiooniga kaasneb rohkem Grade 4 trombotsütopeeniat ja trombotsütopeeniast põhjustatud veritsust (11.4% vs. 6.8%).</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimele kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p>	<p>Ei</p>

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

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada 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: [REDACTED]

tel : [REDACTED]

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 lisakasv. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year</i>
---	----------------------------------	--

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

		<i>gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
UK NICE	2018	Pembrolizumab on patsientidele kättesaadavaks tehtud taotletud näidustusel (PD-L1 CPS $\geq 10\%$) <ul style="list-style-type: none"> • Vähiravifondi raames (Cancer Drugs Fund). • Ravi pikkus on piiratud kahe aastaga. • Konfidentsiaalne kulujagamise lepe.
<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> <p>-</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	puudub
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

1. Pembrolizumabi -toote omaduste kokkuvõte 2019
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190826145837/anx_145837_et.pdf
2. EAU ravijuhised 2019, Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer
https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#note_483
3. Dash, A., et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer, 2006. 107: 506.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773629>
4. Nogue-Aliguer, M., et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. Cancer, 2003. 97: 2180.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469>
5. Balducci, L., et al. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist, 2000. 5: 224.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884501>
6. De Santis, M., et al. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. Curr Opin Urol, 2007. 17: 363.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
7. Galsky, M.D., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol, 2011. 29: 2432.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555688>
8. von der Maase, H., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 4602.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
9. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol, 2012. 23: 406.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Comparative+effectiveness+of+cisplatin-based+and+carboplatin-based+chemotherapy+for+treatment+of+advanced+urothelial+carcinoma>
10. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol, 2009. 27: 5634.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
11. De Santis M, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30: 191–199
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
 12. Bellmunt, J., et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1107.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370319>
 13. Balar, AV, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1483-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. Epub 2017 Sep 26. PMID:28967485
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967485>
 14. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015–1026.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060>
 15. Crist, M et al. Pembrolizumab in the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Urol*. 2019 Apr 4;11:1756287219839285. doi: 10.1177/1756287219839285. eCollection 2019 Jan-Dec.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31057668>
 16. NCCN UC juhised 2018
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site
 17. Vuky J, Balar AV, Castellano DE, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: a single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC).
J Clin Oncol 2018; 36: 4524–4524. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4524 *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 4524-4524.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4524
 18. J. Bellmunt et al.
Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue suppl_3, September 2014, Pages iii40–iii48, Published:05 August 2014
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdu223>
eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations Published: 22 August 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee
 19. O.Donell et al. Keynote -052 : Updated response and survival results
ASCO 2019 poster
<https://meetinglibrary.asco.org/record/172140/abstract>
 20. Freshwater et al. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Response to First-Line Therapies for Advanced/Metastatic Urothelial Cancer Patients Who Are Cisplatin Ineligible. *American Journal of Clinical Oncology*: October 2019 - Volume 42 - Issue 10 - p 802–809
https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Citation/2019/10000/Systematic_Literature_Review_and_Meta_Analysis_of.11.aspx

--

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	