

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa tn 2 // 4 // 6 // 8, Tartu, 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoloogide Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kristiina Ojamaa
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Kristiina.ojamaa@kliinikum.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>	327R – endomeetriumi kasvaja kemoterapiakuur
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis lenvatiinibiga kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi ravi, kellel haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes plaatinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile 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	

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

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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Kaugelearenenud endomeetriumiivähil puudub standardne II rea süsteemravi valik. Kasutusel olevad raviskeemid (doksorubitsiini või paklitakseeli monoteeraapia) ei ole efektiivsed ning tekitavad patsiendile ebameeldivaid kõrvaltoimeid (N: allopeetsia). KEYNOTE-775 uuring on näidanud lenvatiniibi ja pembrolisumabi kombinatsiooni kasutamisel olulist progressioonivaba- ja üldelulemuse pikenemist kaugelearenenud ja I rea süsteemravi (karboplatiin ja paklitakseel) foonil või järgselt progresseerunud/retsidiveerunud endomeetriumiivähi korral [1].

Käesolevaga taotleme raviskeemi lenvatiniib kombinatsioonis pembrolisumabiga lisamist haigekassa tervishoiuteenuste loetellu endomeetriumiivähi kemoteeraapiakuuri koodi 327R. Ravi oleks ette nähtud I rea süsteemravi foonil või selle järgselt progresseerunud või retsidiveerunud patsientidele.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Pembrolizumab kombinatsioonis lenvatiniibiga on näidustatud kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi (EC) raviks täiskasvanutele, kellel haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes plaatinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C54</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Endomeetriumi ehk emakavähk on kõige sagedasem günekoloogiline kasvaja Eestis. Igal aastal haigestub Eestis endomeetriumi vähki keskmiselt 235 naist (Eesti Vähiregister). Peamiseks haiguse riskifaktoriks on ülekaal. 56% endomeetriumi vähki haigestunutest on vanuses 55-74 aastat. Peamiseks esmaseks sümptomiks on postmenopausaalne veritsus, mis sageli tekib juba haiguse varases staadiumis. Valdav enamus (66%) kasvajatest avastatakse I staadiumis, mil ravitulemused on head [2]. 11% kasvajatest avastatakse III staadiumis ning 8% juba levinud, IV staadiumis. Paraku keskmiselt 10% I staadiumiga kasvajatest metastaseerub kahe ravijärgse aasta jooksul. IV staadiumis on eeldatavaks 5-aasta suhteliseks elulemuseks vaid 27% [2]. Esmaselt IV staadiumiga ja ravi vajavaid emakavähiga patsiente on Eestis keskmiselt 20 [2].</p> <p>Varasemalt on histoloogiliselt klassifitseeritud endomeetriumi vähki peamiselt kahe alatüübina. I tüübi puhul prevaleerub histoloogiliselt endometrioidne, kõrgelt diferentseerunud kartsinoom. Seda haigust iseloomustab varasem avastamine ja pikem elulemus (5-aasta suhteline elumus Eestis 85%). Teise alatüübi puhul on sagedaseimaks histoloogiliseks alavormiks madalalt diferentseerunud seroosne kartsinoom, mida iseloomustab kasvaja agressiivne kulg ja seega lühem elulemus (5- aasta suhteline elulemus 49%) [2]. Alates 2021. aastast eristatakse endomeetriumi vähki korral 4 alatüüpi ning alagrupidesse jaotamine toimub kasvaja molekulaarse profiili alusel [3]. Nendeks on POLE mutatsiooniga kasvajakasvajad, MSI-H/dMMR (kõrge mikrosatelliitide ebastabiilsusega/<i>mismatch repair deficiency</i>) kasvajakasvajad, madala koopiaste arvuga kasvajakasvajad ja kõrge koopiaste arvuga kasvajakasvajad. 30% endomeetriumi kartsinoomidest kuuluvad MSI-H/dMMR molekulaarsesse alagruppi [4]. Kasvaja molekulaarset profiili on võimalik Eestis määrata Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetikakeskuses, MSI määramiseks saab kasutada ka immuunhistokeemilist meetodit.</p> <p>Peamiseks ja tõhusaimaks raviviisiks on EC puhul kirurgiline ravi, kaasa arvatud esmaselt juba levinud staadiumite korral. Adjuvantseks raviks kasutatakse eelkõige kiiritusravi või selle kombinatsiooni keemiaraviga. Kaugelearenenud kasvajakasvajate korral on põhiraviviisiks süsteemravi. Kasvajakasvajate molekulaarne profileerimine annab võimaluse osade kasvajakasvajate puhul adjuvantsest ravist loobuda (POLE mutatsiooni korral) ning vastupidi soovitab polükemoteraapiat koos või ilma kiiritusravita agressiivsema alatüübi korral (kõrge koopiaste arvuga kasvajakasvajad).</p> <p>Levinud või retsidiveerunud kasvajakasvajate korral on näidustatud palliatiivne keemiaravi karboplatiini ja paklitakseeliga. MSI-H/dMMR (kõrge mikrosatelliitide ebastabiilsusega/<i>mismatch repair deficiency</i>) kasvajakasvajate korral on palliatiivse süsteemravi valikuks rahvusvaheliste ravijuhiste järgi monoterapia immuunravi pembrolizumabiga, mis Eestis rahastatud ei ole [5, 6]. Eestis 327R</p>	

teenuses kajastatud ifosfamiidi sisaldav ravikeem on kasutusel vaid emaka sarkoomide korral. I rea ravi järgselt on siiani olnud järgnevaks ravivalikuks doksorubitsiini monoteraapia, harvem on leidnud kasutust iganädalane paklitakseeli raviskeem. Kui karboplatiini ja paklitakseeli sisaldavast ravist on haiguse retsidiveerumisel/pogresseerumisel möödas enam kui 6 kuud, võib kasutada edasiseks raviks ka sama raviskeemi [3, 6].

Karboplatiini ja paklitakseeli raviskeemi peamisteks kõrvaltoimeteks on allopeetsia, perifeerne polüneuropaatia ja hematoloogiline toksilisus.

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 in With Lenvatinib in Advanced Endometrial Cancer“, valikukriteeriumiks oli faas III kliiniline uuring.

Otsingu tulemusel ei leitud 3 faasi kliinilise uuringute publikatsioone. Samas on 3 faasi uuringu, KN 775 andmeid ja tulemusi presenteeritud erinevatel teaduskonverentsidel ja viimati 2021 ESMO-I. Antud taotluse sisseandmise hetkel, tuginen EMA-sse registreerimiseks antud infole ja konverentsidel esitatud tulemustele.

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.

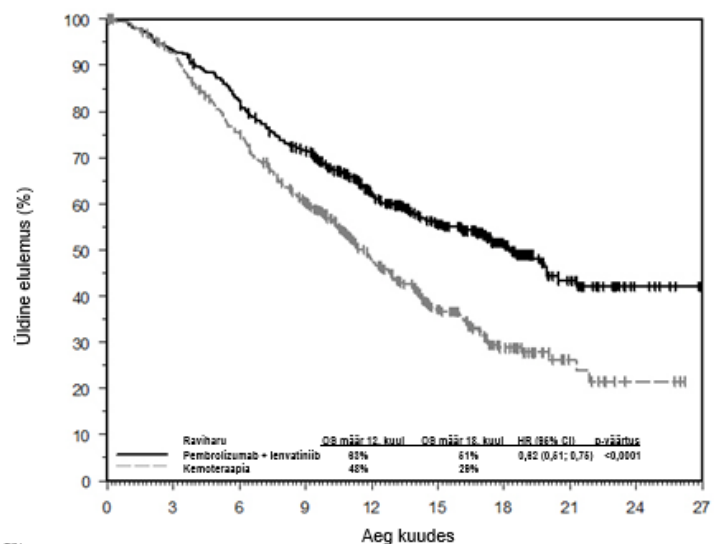
Andmed EMA-sse sisse antud ehk mustand versiooni tooteomaduste kokkuvõtte kohaselt pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis lenvatiniibiga hinnati uuringus KEYNOTE-775 [1], mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud, aktiivse võrdlusrühma kontrolliga uuring kaugelearenenud EC ga patsientidel, kes olid varem saanud ravi vähemalt ühe platiinat sisaldava kemoteraapia raviskeemi järgi, hõlmates kõiki skeeme, sh neoadjuvant- ja adjuvantravi skeemid. Osalejad võisid olla saanud kokku kuni 2 platiinat sisaldavat ravi, tingimusel, et üks neist kuulus neoadjuvant- või adjuvantravi alla.

Randomiseerimine stratifitseeriti MMR staatuse (dMMR või pMMR [paardumisvigade reparatsioonivõime, mismatch repair proficient]) järgi, kasutades valideeritud IHC testi. pMMR haru stratifitseeriti edasi ECOG sooritusvõime staatuse, geograafilise piirkonna ja vaagnapiirkonna

	<p>kiiritusravi anamneesi järgi.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti ravi harudesse suhtega 1:1 .</p> <p>Uuringusse kaasati kokku 827 patsienti, kes randomiseeriti saama kas pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsiooni (n = 411) või uuringuarsti valikul doksorubitsiini (n = 306) või paklitakseeli (n = 110). Nende patsientide ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 65 aastat (vahemik: 30 kuni 86 aastat), 50% vanuses 65 või rohkem aastat; 61% valgenahalised, 21% asiaadid ja 4% mustanahalised; ECOG sooritusvõime staatus 0 (59%) või 1 (41%) ning 84% pMMR kasvajastaatusega ja 16% dMMR kasvajastaatusega. Histoloogilistest alatüüpidest olid esindatud endometrioidne kartsinoom (60%), seroosne (26%), selgerakuline kartsinoom (6%), segatüüpi (5%) ja teised (3%). Kõik 827 patsienti olid eelnevalt saanud süsteemset ravi EC tõttu: 69% ühte, 28% kahte ning 3% kolme või enamat varasemat süsteemset ravi. 37% patsientidest said vaid ühte eelnevat neoadjuvant- või adjuvantravi.¹</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel koos 20 mg lenvatiniibiga suukaudselt üks kord ööpäevas. ¹
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Doksorubitsiin 60 mg/m ² iga 3 nädala järel või paklitakseel 80 mg/m ² üks kord nädalas 3 nädala jooksul, seejärel vahepaus 1 nädal. ¹
4.2.4 Uuringu pikkus	Ravi pembrolizumabi ja lenvatiniibiga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või pembrolizumabi puhul maksimaalselt 24 kuud. ¹
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) (hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel). ¹
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Andmed EMA-sse sisse antud ehk mustand versiooni tooteomaduste kokkuvõtte kohaselt, jälgimisaja mediaaniga 11,4 kuud (vahemik: 0,3 kuni 26,9 kuud) pembrolizumab kombinatsioonravi rühmas lenvatiniibiga oli progressiooni vaba elulemuse riskitiheduse suhe 0,56 (HR 0,56; 95% CI 0,47; 0,66; p-väärtus < 0,0001). See tähendab, et pembrolizumab kombinatsioonravi rühmas lenvatiniibiga oli patsientide haiguse progressiooni risk väiksem 44% võrreldes keemiaraviga . Üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,62 (HR 0,62; 95% CI 0,51; 0,75; p-väärtus < 0,0001). See tähendab, et pembrolizumab kombinatsioonravi rühmas lenvatiniibiga oli patsientide suremuse risk väiksem 38%, võrreldes keemiaraviga . Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-775 tabelina:

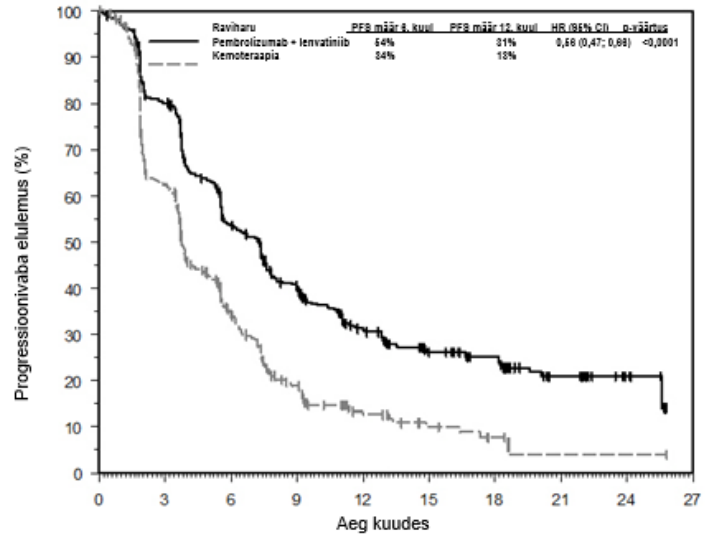
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel lenvatiinib n = 411	Kemoterapia* n = 416
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	188 (46%)	245 (59%)
Mediaan kuudes (95% CI)	18,3 (15,2; 20,5)	11,4 (10,5; 12,9)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,62 (0,51; 0,75)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	281 (68%)	286 (69%)
Mediaan kuudes (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	

Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE 775 (ravikavatsuslik populatsioon) :



Ohustatute arv										
Pembrolizumab + lenvatiinib:	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
Kemoterapia:	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE 775 (ravikavatsuslik populatsioon):



Ohustatule arv	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumab + lenvatinib: 411	316	202	144	86	56	43	17	6	0	0
Kemoterapia: 416	214	95	42	18	10	4	1	1	0	0

Kokkuvõttes: pembrolizumab kombinatsioonravi rühmas lenvatinibiga täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu nii üldisele elulemusele kui ka progressiooni vabale elulemusele EC patsientidel.¹

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

Sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõõdikud olid üldine ravivastuse määr (ORR) ja efektiivsuse näitajate hulka arvati ka ravivastuse kestus, hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel.¹

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Andmed EMA-sse sisse antud ehk draft versioon tooteomaduste kokkuvõtte kohaselt, jälgimisaja mediaaniga 11,4 kuud (vahemik: 0,3 kuni 26,9 kuud) pembrolizumab kombinatsioonravi rühmas lenvatinibiga oli üldise ravivastuse määr 32% vs 15% keemiaraviga. Ravivastuse kestvuse mediaan kuudes keemiaravi rühmas on 5,7 kuud vs pembrolizumab kombinatsioonravi rühmas lenvatinibiga 14,4 kuud.

Efektiivsustulemused MMR alarühmade alusel olid kooskõlas uuringu üldiste tulemustega.

Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-775 patsientidel tabelina:¹

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel lenvatinib n = 411	Kemoterapia* n = 416

	Objektiivne ravivastuse määr		
	ORR ³ (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
	Täielik ravivastus %	7%	3%
	Osaline ravivastus %	25%	12%
	p-väärtus ¹	< 0,0001	
	Ravivastuse kestus		
	Mediaan kuudes ² (vahemik)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

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 (≥1/10)		<p>Andmed EMA-sse sisse antud ehk <i>draft</i> versioon toote omaduste kokkuvõtte kohaselt on pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga kaugelearenenud RCC korral ja kombinatsioonis lenvatiniibiga kaugelearenenud EC korral hinnatud kokku 1456-l kaugelearenenud RCC-ga või kaugelearenenud EC-ga patsiendil, kes said kliinilistes uuringutes 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel ja vastavalt vajadusele kas 5 mg aksitiniibi kaks korda ööpäevas või 20 mg lenvatiniibi üks kord ööpäevas. Nendes patsiendipopulatsioonides olid kõige sagedamad kõrvaltoimed kõhulahtisus (58%), hüpertensioon (54%), hüpotüreos (46%), väsimus (41%), vähenenud söögiisu (40%), iiveldus (40%), liigesevalu (30%), oksendamine (28%), kehakaalu vähenemine (28%), düsfoonia (28%), kõhuvalu (28%), proteiinuuria (27%), palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom (26%), lööve (26%), stomatiit (25%), kõhukinnisus (25%), lihaste ja luustiku valu (23%), peavalu (23%) ja köha (21%). EC-ga patsientidel oli 3...5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral lenvatiniibiga 89% ja ainult kemoterapia korral 73%.</p> <p>Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab monoterapiana ja koos lenvatiniibiga ravitud patsientidel* tabelina:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Monoterapia</th> <th>Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Infektsioonid ja infestatsioonid</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td></td> <td>kuseteede infektsioon</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>pneumoonia</td> <td>pneumoonia</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Vere ja lümfisüsteemi häired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>aneemia</td> <td>aneemia</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia</td> <td>neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Immuunsüsteemi häired</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>infusioonireaktsioon</td> <td>infusioonireaktsioon</td> </tr> <tr> <td>Aeg-ajalt</td> <td>sarkoidoos</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Monoterapia	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga	Infektsioonid ja infestatsioonid			Väga sage		kuseteede infektsioon	Sage	pneumoonia	pneumoonia	Vere ja lümfisüsteemi häired			Väga sage	aneemia	aneemia	Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia	neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia	Immuunsüsteemi häired			Sage	infusioonireaktsioon	infusioonireaktsioon	Aeg-ajalt	sarkoidoos	
	Monoterapia	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga																														
Infektsioonid ja infestatsioonid																																
Väga sage		kuseteede infektsioon																														
Sage	pneumoonia	pneumoonia																														
Vere ja lümfisüsteemi häired																																
Väga sage	aneemia	aneemia																														
Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia	neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia																														
Immuunsüsteemi häired																																
Sage	infusioonireaktsioon	infusioonireaktsioon																														
Aeg-ajalt	sarkoidoos																															

Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage	hüpotüreosis ^b	hüpotüreosis
Sage	hüpertüreosis, türeoidiit ^c	neerupealiste puudulikkus ^e , hüpertüreosis, türeoidiit ^c
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	söögiisu vähenemine	söögiisu vähenemine
Sage	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia
Pühhaatrilised häired		
Väga sage		
Sage	unetus	unetus
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	peavalu	peavalu, düsgeusia
Sage	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia
Silma kahjustused		
Sage	silmade kuivus	silmade kuivus
Aeg-ajalt	uveiit	uveiit
Südame häired		
Sage	südamearütmia (kaasa arvatud kodade virvendus)	südamearütmia (kaasa arvatud kodade virvendus)
Vaskulaarsed häired		
Väga sage		hüpertensioon
Sage	hüpertensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	düspnoe, köha	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit	pneumoniit
Seedetrakti häired		
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Sage	koliit, suu kuivus	koliit, pankreatiit, gastriit, suu kuivus
Maksa ja sapiteede häired		
Sage		hepatiit
Aeg-ajalt	hepatiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	lööve, kihelus	lööve, kihelus
Sage	rasked nahareaktsioonid, erüteem, dermatiit, kuiv nahk, vitiliigo ^y , ekseem, alopeetsia, akneformne dermatiit	rasked nahareaktsioonid, dermatiit, kuiv nahk, erüteem, akneformne dermatiit, alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	lihaste ja luustiku valu, liigesevalu	liigesevalu, lihaste ja luustiku valu, müosiit, valu jäsemetes
Sage	valu jäsemetes, müosiit, artriit	artriit
Neerude ja kuseteede häired		
Sage		nefriit
Aeg-ajalt	nefriit	

	Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem, püreeksia	väsimus, jõuetus, püreeksia
	Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad	ödeem, gripitaoline haigus, külmavärinad
	Uuringud		
	Väga sage		lipaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine
Sage	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	amülaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia	
			*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju [7].
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Vt eelnevat lõiku.		
Rasked kõrvaltoimed	Andmed EMA-sse sisse antud ehk draft versioon toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli EC-ga patsientidel 3...5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral lenvatiniibiga 89% ja ainult kemoterapia korral 73% [7].		
Võimalikud tüsistused			
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>			
Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisetron), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel			

juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul toimub toitumise nõustamine ja vajadusel kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.

Hüpertensiooni ravi toimub vastavalt hüpertensiooni ravijuhisele, vajadusel konsulteeritakse kardioloogiga.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone, kas 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud \leq 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral.

Pembrolizumabi kasutamisel kombinatsioonis lenvatiniibiga tuleb vastavalt vajadusele katkestada ravi ühe või mõlema ravimiga. Lenvatiniibi kasutamine tuleb lõpetada, annust vähendada või ravi katkestada vastavalt juhistele, mis on antud lenvatiniibi SPC-s kombinatsiooni kohta pembrolizumabiga. Pembrolizumabi annust ei ole soovitatav vähendada [7].

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.

Ei ole kohaldatav, kuna on olemas tõenduspõhised andmed.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. TTL endomeetriumi vähi keemiaravi	327R, doksorubitsiin	Käsitletud taotletava ravimkombinatsiooni võrdlusgrupina
2.		

3.			
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESGO (<i>European Society of Gynecological Oncology</i>) Endometrial Cancer Pocket Guidelines	Jaanuar 2021	2. rea ravi pMMR (mitte MSI-H/dMMR) korral lenvatiniib kombinatsioonis pemrolisumabiga 2. rea ravi MSI-H/dMMR korral monoterapia pembrolisimabiga. 2. rea ravi võib kaaluda kordusena karboplatiini ja paklitakseeliga, kui viimasest raviinfusioonist on möödas enam kui 6 kuud.	B [Tugev või keskmine tõendus põhise efektiivsuse kohta, kuid piiratud kliiniline kasu, üldiselt soovitatud] B C [Ebapiisav tõendus põhise efektiivsuse või kasu kohta, ei kaalu üles riske või puudusi (kõrvaltoimed, kulud), valikuline]
		2. rea ravi osas alternatiivsed tõendus põhised soovitused puuduvad	
2. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 1.2022 Endometrial Carcinoma	November 2021	2. rea ravi pMMR (mitte MSI-H/dMMR) korral lenvatiniib kombinatsioonis pembrolisumabiga	Kategooria 1 – [Baseerub kõrgetasemelisel tõendus põhisesel, NCCN üksmeelne konsensus, et sekkumine/raviviis on kohane.]
		Alternatiivsed raviviisid, monoterapia: doksorubitsiin, paklitakseel, dotsetakseel, topotekaan, tsiplatiiin, liposomaalne doksorubitsiin, bevatsisumaab, temsirolimus	2A [Tugev või keskmine tõendus põhise efektiivsuse kohta, kuid piiratud kliiniline kasu, üldiselt soovitatud]
3. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of	Detsember 2020	2. rea ravi pMMR korral lenvatiniib kombinatsioonis pembrolisumabiga.	III, B [Prospektiivne kohort-uuring, tugev või keskmine tõendus põhise efektiivsuse kohta, kuid

patients with endometrial carcinoma		2. rea raviks võib kaaluda kordus karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooni, kui viimasest raviinfusioonist on möödas enam kui 6 kuud. Doksorubitsiin, paklitakseel	piiratud kliiniline kasu, üldiselt soovitatud] IV, C [Retrospektiivne kohort-uuring või juhtkontrolluuring. Ebapiisav tõendus põhise efektiivsuse või kasu kohta ei kaalu üles riske või puudusi (kõrvaltoimed, kulud jne), valikuline]
-------------------------------------	--	--	--

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste ravi viisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse ravi viisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Levinud endomeetriumi vähki on peetud suhteliselt keemiaravi resistentseks haiguseks. Peale 1. rea palliatiivset keemiaravi karboplatiini ja paklitakseeliga ei ole erinevad sihtmärk-, immuun- ega keemiaravid olulist ravivastust, progressioonivaba- ega üldelulemuse pikendamist näidanud [8, 9]. Varasemate uuringute alusel on leitud 2. rea paklitakseeli ravivastuseks kuni 27% ning doksorubitsiini korral kuni 17% [8, 9, 10]. Antud uuringus (KEYNOTE-775) näitas võrdlusgrupp, mis koosnes doksorubitsiini või paklitakseeli monoterapiast, ravivastust (ORR) vaid 15%, mis on oluliselt madalam kui uuringus saavutatud 32% kombineeritud lenvatiniibi ja pembrolisumabiga. KEYNOTE-775 uuringus on näidatud ravimikombinatsiooni olulist paremust võrrelduna arsti valitud keemiaraviga nii progressioonivaba elulemuse (HR 0.56; 7.2 kuud võrrelduna 3.8 kuud) kui ka üldelulemuse osas (HR 0.62; 18.3 kuud võrrelduna 11.4 kuud). Antud näitajad on statistiliselt oluliselt paremad võrdlusgrupist kõikide histoloogiliste alatüüpide korral [1], misõttu lenvatiniibi ja pembrolisumabi kombinatsioon on tõendus põhine ja parima efektiivsusega ravi levinud ja retsidiveerunud endomeetriumi vähiga patsientidel, kes on progresseerunud peale I rea palliatiivset keemiaravi karboplatiini ja paklitakseeliga.

Kõrvaltoimeid esines antud uuringus osalenud patsientidel mõlemas uuringugrupis kuni 99%. Kuna tegemist on üldjuhul juba oluliste kaasuvate haigustega patsientidega (II tüüpi diabeet, hüpertensioon), on kõrvaltoimete tekkimine tõenäoline, mistõttu on nende ennetamine ja jälgimine ravi ordineerimisel oluline. KEYNOTE-775 uuringust selgub, et 67% uuringuravi grupist ning 13% võrdlusgrupi patsientidest vajab doosi reduktsiooni seoses kõrvaltoimetega. Uuringuperioodi vältel katkestas uuringuravi (lenvatiniibi ja pembrolisumabi) 14% uuritavatest võrrelduna 8% doksorubitsiini või paklitakseeli saanud patsientidega.

KEYNOTE-775 on ainuke tõendus põhine, randomiseeritud uuring, mis näidanud paremust endomeetriumi vähki II rea süsteemravis mitte-MSI-H/dMMR molekulaarse alarupi (ehk pMMR – mismatch repair proficient) korral.

MSI-H/dMMR korral on standardraviks II rea palliatiivse süsteemravina rahvusvaheliste ravijuhiste alusel pembrolisumabi monoterapia [5], kuid Eestis puudub sellele rahastus.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

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

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

Lenvatiniibile saab väljastada ravimi retsepti onkoloog (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Hetkel on Eesti Hagekassa poolt lenvatiniib rahastatud ja kasutusel kilpnäärme- ja maksarakulise maksavähi ravis. Lenvatiniibi 20 mg (2 x 10mg - 2 tabletti, üks kord päevas) peab patsient võtma suukaudu iga päev.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla ja onkoloogia tegevuslooga keskhaigla, kellel on varasem kogemus endomeetriumi kasvajate ravis
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Konkreetsed juhiseid selleks ei ole.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi ja immuunravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

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

Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus pembrolisumabiga on Eestis olemas teistel näidustusel. Samuti on ravi lenvatiinibiga kasutusel kilpnäärme- ja maksarakulise maksavähi korral.
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 ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	<p>Pembrolisumaabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.</p> <p>Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (ja kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi). Lenvatiinibi tuleb võtta 20mg iga päev suukaudu.</p>		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	10	7	70

2. aasta	20	9	180
3. aasta	15	11	165
4. aasta	15	11	165

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 andmetel diagnoositi 2018. aastal 212 esmasjuhtu, nendest 8% ehk 17 patsienti [2] on esmaselt kaugelearenenud. Igal aastal lisanduvad IV staadiumiga (retsidiveerunud ja metastaseerunud vähiga patsiendid) ca 50 patsienti. Haigekassa andmetel sai 2020. aastal 326R koodiga ravi 137 isikut, kellest hinnanguliselt 45% on saanud adjuvantset keemiaravi 30% I rea palliatiivset keemiaravi, 20% II ja enama rea palliatiivset keemiaravi ning 5% on saanud ravi emaka sarkoomide tõttu.

Uuringu KEYNOTE-775 konverentsiettekandes [1] on toodud lenvatiniibi kombinatsioon pembrolisumabiga ravi kestvuse mediaan 231 päeva, mis antud taotluse kontekstis on väljendatuna 3 nädalaste tsüklitena kokku 11 tsüklit. Lenvatiniibi vajadus on 231 päeva kohta kuni 8 kuuri (1 kuur 30 päeva).

Kuna patsiendid lülituvad ravile aasta lõikes erinevalt, siis on keskmine ravipikkus eeldatavalt esimestel aastatel väiksem kui keskmiselt. Eeldame, et patsiendid saavad esimesel aastal keskmiselt 7 ravikuuri, alates 3 aastast võiks keskmine ravipikkus olla 11 ravikuuri.

Täpsema patsientide arvu ennustamiseks puudub teenuse taotluse koostajal andmed.

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
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviastutuste vahel pole ette prognoositav.
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviastutuste vahel pole ette prognoositav.
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviastutuste vahel pole ette prognoositav.

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Eriarsti korduv vastuvõtt, kood 3004, 1 kord 3 nädala jooksul. Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi, kood 7419, 1 kord 3 nädala jooksul. Endomeetriumivähi kemoterapiakuur, kood 327R, 1 kord iga 3 nädala tagant.
---	---

<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Vt. punkt 10.1</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>ei</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Arvestades uuringus KEYNOTE-775 toodud progressioonivaba elulemuse andmeid, lisandub pikemalt 327R koodiga ravi saavaid patsiente. Seega, kui paklitakseeli või doksorubitsiini saavad patsiendid keskmiselt 5 kuuri (arvestatuna mediaan ravikestvus 104 päeva), siis kombineeritud ravi lenvatiniibi ja pembrolisumabiga peaksid patsiendid saama 11 kuuri mediaan ravikestvus 321 päeva). Arvutuslikult lisanduks 90 327R ravijuhtu (6 x 15 (patsientide arv aastas)) aastas, kuid tõenäoliselt kõrvaltoimete tõttu on see arv väiksem.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Ravimiretsept lenvatiniibile 20mg. Hetkel hind www.raviminfo.ee : T. Lenvima 10 mg N30 – 1320.54 EUR 1. ravikuuriks 20mg/die hind 2641.08 EUR Eeldatavalt vajalik kekmiselt patsiendi kohta 8 ravikuuri.</p>
<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>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Antiemetikumid: metoklopramiid, granisetron, aprepitant (doksorubitsiiniga ravi korral). Doksorubitsiini kui kardiotoksilise raviga kaasneb patsiendi kardiaalse staatuse täpne kirjeldamine (EKG, EHHO-kardiograafia) ja kardiaalne jälgimine vastavalt haiglates kehtestatud juhistele.</p>

<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Ei erine, tegemist on ambulatoorse raviga. Iganädalast paklitakseeli raviskeemi saavad patisendid peavad ambulatoorsel vastuvõtul käima 3 x sagedamini ning seega puuduvad töölt iga kuuri kohta 2 päeva rohkem.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuselehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuselehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Andmed puuduvad.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehnoloogia 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 pembrolizumabi osas palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole:

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

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

Ewopharma AG
Eesti filiaal
Rotermanni 6,
10111 Tallinn
Eesti
Telefon: +37253499866
E-post: info@ewopharma.ee

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloo 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 müügiloo 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 Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

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.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1	Tervishoiuteenuse väärkasutamise	Ravi viiakse läbi kompetentsiga onkoloogia
------	----------------------------------	--

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 Kätesaadav:

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

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>	osakondades, kus on ka ravi manustamise kvaliteedikontrolli mehhanismid. Väärkasutamise tõenäosus on seega madal.
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>	Liigkasutamise tõenäosus on madal, sest ravi viiakse läbi kindla sihtgrupiga patsientidel.
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 ole.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

1. Makker V, Colombo N, Casado Herraes A et al. A Multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: study 309/keynote-775. Int J Gynecol Cancer 2021; 31:A4-A5. Ettekanne – oral abstract - Society of Gynecological Oncology (SGO) 2021 Virtual Annual Meeting on Women's Cancer 19.-25.03.2021
2. Ojamaa K, Veerus P, Baburin A et al. Increasing incidence and survival of corpus uteri cancer in Estonia over the past two decades. Cancer Epidemiol 2019; 62:101566
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021; 31:12-39
4. Peterson L, Kipp B, Halling K et al. Molecular Characterization of Endometrial Cancer. A Correlative Study Assessing Microsatellite Instability, MLH1 Hypermethylation, DNA Mismatch Repair Protein Expression, and PTEN, PIK3CA, KRAS, and BRAF Mutation

Analysis. Int J Gynecol Pathology 2012; 31:195-205

5. Marabelle A, Le D, Ascierto P et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability / Mismatch Repair- Deficient Cancer: results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 2020; 38:1-10.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 1.2022 – November 2, 2021. Saadaval: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf, vaadatud 26.11.2021
7. Pembrolizumabi - 2021 kinnitatud tooteinfo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
8. Vergote I, Powell M, Teneriello M et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2020; 3:575-582
9. Connor E, Rose P. Management Strategies for Recurrent Endometrial Cancer. Expert Review of Anticancer Therapy 2018; 9:873-885
10. Aapro M, van Wijk F, Bolis G et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynecological Cancer Group. Ann Oncol 2003; 4:441-448.

2.

Taotluse esitamise kuupäev	30.november 2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Kristiina Ojamaa</i>