

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Merck Sharp & Dohme OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	A. H. Tammsaare tee 47, Tallinn 11316
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoteraapia Ühing, juhatuse esimees Anneli Elme
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	Taotluse eesmärgiks on luua tervishoiuteenuse kood taotletavale ravile
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kõrge riskiga varase mitteväikerakk-kopsuvähi perioperatiivne ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile 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 <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

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

- 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 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“

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Kõikidest kopsuvähi juhtudest on 85-90% histoloogiliselt mitte-väikerakk kopsuvähk (inglise keeles *non-small cell lung cancer*, NSCLC), millest keskmiselt ~33 % diagnoositi aastatel 2018-19 Eesti Vähiregistri andmetel varases staadiumis (I-IIIa).

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus efektiivne raviskeem :

Pembrolizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga varajase või lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantraviks kõrge retsidiiviriskiga täiskasvanud patsientidele, millele pärast kirurgilist operatsiooni järgneb adjuvantravi pembrolizumab monoterapiaga.

Taotletav ravi on registreerimisuuringus Keynote 671 demonstreerinud statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist juhuvabas elulemuses (EFS) ja üldelulemuses (OS) ning oodatavalt registreeritakse näidustus Euroopa Ravimiameti poolt jaanuaris 2024. Taotletud näidustus on varem oktoobris 2023.a. registreeritud FDA poolt².

Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustus on soovitatud NCCN⁸ ravijuhistes tõenduspõhisuse tugevusega kategooria 1. ESMO ravijuhist uuendati viimati 2021 ja see ei ole veel ajakohastatud.

Kehtiva tervishoiuteenuse loetelu alusel on Eestis rahastatud platinapõhine keemiaravi enne või pärast kopsuvähi operatsiooni (TTH kood 265R). Umbes 95% juhtudest tehakse keemiaravi pärast operatsiooni (adjuvantravi).

Umbes 4-5% opereeritavatest haigetest saab keemiaravi enne operatsiooni, seda eelkõige suured ja/või lokaalselt levinud (st levinud regionaalsetesse lümfisõlmedesse) kasvajakud. Sellist ravi rakendatakse eelkõige, et vähendada lõikuse mahtu, näiteks kogu kopsu eemaldamise (pulmonektoomia) asemel on võimalik eemaldada kopsu sagar (lobektoomia).

Meta-analüüsid on näidanud, et neoadjuvantne ja adjuvantne keemiaravi on võrdse kliinilise efektiivsusega.

2024 aastal lisandub TTH loetellu adjuvantravis peale nelja ravikuuri platinapõhise keemiaravi atesolizumabravi 1 aasta vältel (17 ravikuuri) kui kasvaja PD-L1 on >50%.

Käesoleva taotluse sisuks on teha neli ravikuuri immuunravi enne operatsiooni ja 13 ravikuuri peale operatsiooni, kuna süsteemravi enne operatsiooni annab paremad ravitulemused.

Samuti soovitakse käesolevas taotluses laiendada immuunravi kõigile patsientidele, hoolimata PD-L1 ekspressiooni tasemest.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

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

Pembrolizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga varajase või lokaalselt levinud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantraviks kõrge retsidiiviriskiga täiskasvanud patsientidele, millele pärast kirurgilist operatsiooni järgneb adjuvantravi pembrolizumab monoterapiaga.

<i>erisusi.</i>	
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C34 Bronhi ja kopsu pahaloomuline kasvaja
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus	
<i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Kopsuvähk on maailmas sageduselt teine pahaloomuline kasvaja naiste rinnavähi järel, moodustades 11,4% kõikidest vähijuhtudest ning põhjustades kõige enam vähist tingitud surmajuhtumeid (18% kõikidest juhtudest)¹⁰. Histoloogia alusel jaotatakse kopsuvähk mitteväikerakk-kopsuvähiks (ingl k NSCLC), mis moodustab ca 85% kopsuvähist ja väikerakk-kopsuvähiks, mis on vastavalt 15% kopsuvähkidest¹¹.</p> <p>NSCLC ravitaktika valikul mängib võtmerolli kasvaja anatoomilise ulatuse ja leviku määramine TNM-klassifikatsiooni abil, millest täna on kliinilises praktikas kasutusel 8. versioon⁶. Mida hilisemas staadiumis haigus diagnoositakse, seda madalam on patsientide 5-aasta elulemus. Võrdluseks: II staadiumi haigete 5-aasta elulemus jääb vahemikku 53-60% ning IV staadiumi puhul 0-10%¹³. Eesti Vähiregistri 2019 aasta andmetel diagnoositi I/II/III/IV staadiumi kopsuvähk vastavalt 20%/7%/27%/46% patsientidel, kelle haiguse täpse staadiumi kohta olid andmed kättesaadavad.</p> <p>Käesoleva taotluse aluseks olev uuring Keynote 671 viidi läbi varase või lokaalselt levinud resetseeritava NSCLC-ga patsientidel, kellel oli II, IIIA või IIIB (lümfisõlmede hõlmatusena N2) staadium, võttes aluseks AJCC TNM-klassifikatsiooni 8.versiooni³.</p> <p>NSCLC IIA kuni IIIA staadiumi korral on kehtivate ravijuhiste kohaselt eelistatud ravimeetodiks kasvaja kirurgiline eemaldamine (ESMO 2017; NCCN v5 2022). Kirurgilise ravi järgselt rakendatakse adjuvantset süsteemravi, et tagada mikroskoopilise jääktuumori eemaldamine ja vähendada retsidiivi tekkeriski. Kirurgiliselt eemaldatava kasvaja korral on ravi eesmärgiks tervenemine (ESMO 2017; NCCN v5 2022). Tänapäevane adjuvantne süsteemravi põhineb Eestis tsisplatiini või karboplatiini kombineerimisel erinevate keemiaravimitega (NCCN v5 2022), mis parandab 5-aasta elulemust ca 5% võrreldes nende patsientidega, kellel adjuvantravi ei rakendata (Arriagada R, jt. 2004; Pignon JP, jt. 2008). Varase staadiumi NSCLC on agressiivne haigus ning sõltumata adjuvantravi rakendamisest on sage retsidiivi teke – 5,2 aastase jälgimisperioodi jooksul 62%-l II staadiumi ja 76%-l III staadiumi korral (Pignon JP jt, 2008). Retsidiivi korral on sage metastaseerumine (Taylor jt 2012; Shimizu jt 2020). Eeltoodud põhjustel on vajadus tõhusamate ravimeetodite järgi endiselt suur parandamiseks varase NSCLC patsientide elulemust ja elukvaliteeti.</p> <p>Varase resetseeritava NSCLC ravis on raporteeritud mitmete PD-1 ja PD-L1 inhibiitoreid sisaldavate raviskeemidega mitmete faas 3 uuringute tulemusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvantravi anti-PD-(L)-1 inhibiitor kombinatsioonis kemoterapiaga, millele järgneb operatsioon¹⁵. • operatsioonijärgne adjuvantravi anti-PD-(L)-1 inhibiitoriga^{16,17}. • perioperatiivne immuunravi - neoadjuvantravi anti-PD-(L)-1 inhibiitor kombinatsioonis kemoterapiaga, millele järgneb operatsioon ja operatsioonijärgne adjuvantravi anti-PD-(L)-1 inhibiitoriga^{3,18,19}. <p>Taotletav ravi on registreerimisuuringus Keynote 671 näidanud statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist haigusvabas elulemus (ingl k <i>event free survival</i>, EFS) ja üldelulemus (OS)⁴. Meie parima arusaama kohaselt on Keynote 671 ainukene randomiseeritud III faasi peri-operatiivse immuunravi uuring, milles on näidatud statistiliselt olulist paranemist üldelulemus (OS).</p>	

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 oli: ((pembrolizumab[Title/Abstract]) AND (non-small-cell lung cancer[Title/Abstract])) AND (perioperative[Title/Abstract]).

Täiendavalt rakendati filtrit: Clinical Trial, phase 3.

Päringu tulemusena leiti 1 artikkel:

1. Wakelee H, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Aug 10;389(6):491-503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2302983>

Taotluse viide 3.

Uuringu Keynote 671 tulemuste originaalpublikatsioon, mis kajastab esimese vaheanalüüsi tulemusi. Selles publikatsioonis toodud tulemused on esitatud taotletud näidustuse registreerimiseks Euroopa Raviametile.

Taotlusele on täiendavalt lisatud sama uuringu teise vaheanalüüsi andmed, mida esitleti rahvusvahelisel teaduskonverentsil ESMO 2023. Teise vaheanalüüsi andmed on samuti esitatud Euroopa Raviametile taotletud näidustuse registreerimiseks ja oodatav ravimiinfo kajastab juba ka teise vaheanalüüsi andmeid.

Taotluse viide 4.

ESMO 2023 ettekanne uuringu Keynote 671 teise vaheanalüüsi andmetest.

Spicer J. et al. LBA56 - Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* (2023) 34 (suppl_2): S1254-S1335. 10.1016/annonc/annonc1358.

<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/overall-survival-in-the-keynote-671-study-of-perioperative-pembrolizumab-for-early-stage-non-small-cell-lung-cancer-nsclc>

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

4.2.A.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Pembrolizumabi efektiivsust taotletud näidustusel hinnati uuringus Keynote-671, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 797-l varase või lokaalselt levinud resetseeritava NSCLC-ga patsientidel, kellel oli II, IIIA või IIIB (lümfisõlmede hõlmatusena N2) staadium, võttes aluseks AJCC TNM-klassifikatsiooni 8.versiooni³.

Detailed uuringusse kaasamise või välistamise kriteeriumid on toodud võrgulehel <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425643>¹⁴.

Patsiendid hõlmati uuringusse olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonist.

Randomiseerimine stratifitseeriti haiguse staadiumi (II vs. III), PD L1 staatuse (TPS \geq 50% või $<$ 50%), histoloogia (lamerakk vs mitte-lamerakk) ja geograafilise piirkonna (Ida-Aasia vs ülejäänud maailm) järgi.

Patsiendid randomiseeriti ravi harudesse suhtega 1:1.

Kokku 797-st uuringu Keynote 671 ravikavatsuse (ITT) populatsiooni põhilised näitajad olid ravi ja platseebogrupi vahel hästi tasakaalus³.

Väljavõtte uuringupublikatsiooni³ tabelist 1.

Characteristic	Pembrolizumab Group (N=397)	Placebo Group (N=400)
Age		
Median (range) — yr	63 (26–83)	64 (35–81)
\geq 65 yr — no. (%)	176 (44.3)	186 (46.5)
Male sex — no. (%)	279 (70.3)	284 (71.0)
Race or ethnic group — no. (%)†		
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	0
Asian	124 (31.2)	125 (31.2)
Black	6 (1.5)	10 (2.5)
Multiple	3 (0.8)	10 (2.5)
White	250 (63.0)	239 (59.8)
Missing data	13 (3.3)	16 (4.0)
Geographic region — no. (%)		
East Asia	123 (31.0)	121 (30.2)
Other	274 (69.0)	279 (69.8)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	253 (63.7)	246 (61.5)
1	144 (36.3)	154 (38.5)

Table 1. Demographic and Disease Characteristics of the Participants at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Smoking status — no. (%)		
Current smoker	96 (24.2)	103 (25.8)
Former smoker	247 (62.2)	250 (62.5)
Never smoked	54 (13.6)	47 (11.8)
Pathological stage at baseline — no. (%)		
II	118 (29.7)	121 (30.2)
III	279 (70.3)	279 (69.8)
IIIA	217 (54.7)	225 (56.2)
IIIB	62 (15.6)	54 (13.5)
Tumor stage — no. (%)		
T1	55 (13.9)	61 (15.2)
T2	106 (26.7)	126 (31.5)
T3	121 (30.5)	109 (27.2)
T4	115 (29.0)	104 (26.0)
Node stage — no. (%)		
N0	148 (37.3)	142 (35.5)
N1	81 (20.4)	71 (17.8)
N2	168 (42.3)	187 (46.8)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Pembrolizumab Group (N=397)	Placebo Group (N=400)
Histologic features — no. (%)		
Nonsquamous	226 (56.9)	227 (56.8)
Squamous	171 (43.1)	173 (43.2)
PD-L1 tumor proportion score — no. (%)		
≥50%	132 (33.2)	134 (33.5)
<50%	265 (66.8)	266 (66.5)
1–49%	127 (32.0)	115 (28.8)
<1%	138 (34.8)	151 (37.8)
EGFR mutation status — no. (%)		
No	111 (28.0)	127 (31.8)
Yes	14 (3.5)	19 (4.8)
Unknown	272 (68.5)	254 (63.5)
ALK translocation status — no. (%)		
No	104 (26.2)	133 (33.2)
Yes	12 (3.0)	9 (2.2)
Unknown	281 (70.8)	258 (64.5)

* The intention-to-treat population included all the participants who had undergone randomization. Percentages may not total 100 because of rounding. PD-L1 denotes programmed death ligand 1.

† Race and ethnic group were reported by the participant.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

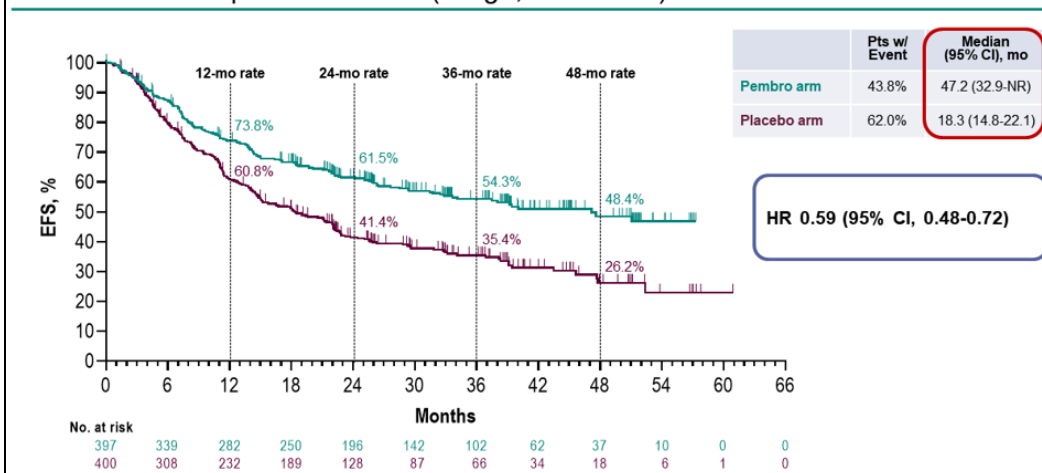
<p>4.2.A.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Neli operatsioonieelset tsükli pembrolizumabiga annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsükli 1-4 jooksul</p> <p>kombinatsioonis tsisplatiiniga</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval <p>ja kombinatsioonis gemtsitabiiniga</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1000 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel ja kaheksandal päeval. Ainult lamerakk NSCLC patsientidele. <p>ja kombinatsioonis pemetrekseediga</p> <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval. Ainult mitte-lamerakk NSCLC patsientidele. <p>Eelnevale järgnevalt, operatsioonijärgselt, 13 täiendavat ravitsükli pembrolizumabiga annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval).</p>
<p>4.2.A.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Neli operatsioonieelset tsükli platseebot (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsükli 1-4 jooksul</p> <p>kombinatsioonis tsisplatiiniga</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval <p>ja kombinatsioonis gemtsitabiiniga</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1000 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel ja kaheksandal päeval. Ainult lamerakk NSCLC patsientidele. <p>ja kombinatsioonis pemetrekseediga</p> <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval. Ainult mitte-lamerakk NSCLC patsientidele. <p>Eelnevale järgnevalt, operatsioonijärgselt, 13 täiendavat ravitsükli platseebot (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval).</p>
<p>4.2.A.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu Keynote 671 esimese vaheanalüüsi publikatsiooni³ kohaselt oli mediaan jälgimisajaks 25,2 kuud (andmete jälgimisaja lõpp 29.juuli 2022).</p> <p>Uuringu Keynote 671 teise vaheanalüüsi andmed⁴, mida esitleti rahvusvahelisel teaduskonverentsil ESMO 2023 ja mis on samuti esitatud Euroopa Raviametile taotletud näidustuse registreerimiseks on mediaan jälgimisajaga 36,6 kuud (andmete jälgimisaja lõpp 10.juuli 2023).</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid haigusvaba elulemus (EFS) ja üldelulemus (OS).</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Käesolevas alapunktis tuuakse ära uuringu Keynote 671 tulemused teise vaheanalüüsi⁴ seisuga. Teine vaheanalüüs oli lõplik haigusvaba elulemuse (EFS) osas ja vaheanalüüs üldelulemuse (OS) osas.</p>

Haigusvaba elulemus (EFS):

- haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhe EFS HR 0,59 (95% UV 0,48; 0,72)
- haigusvaba elulemuse (EFS) mediaan pembrolizumab grupis oli 47,2 kuud ja platseebo grupis 18,3 kuud.

Event-Free Survival, IA2

Median Follow-Up: 36.6 months (range, 18.8-62.0)

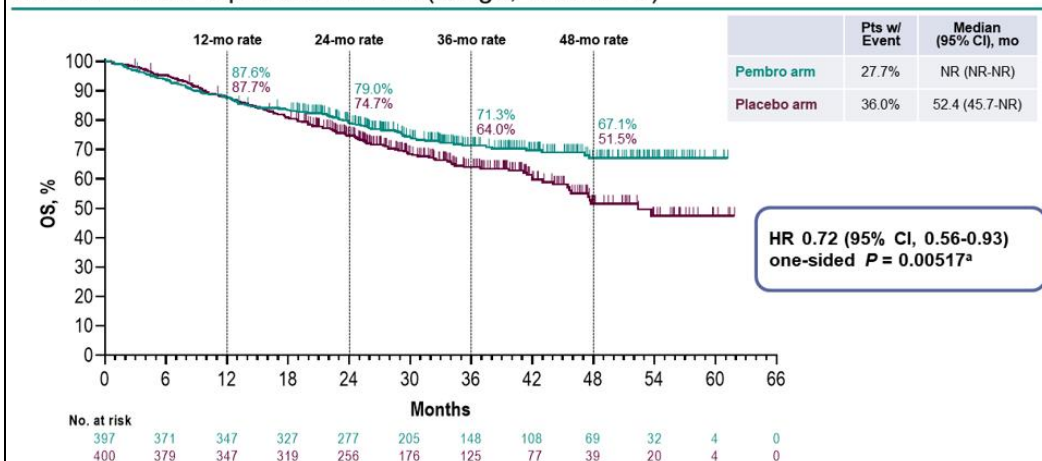


Üldelulemus (OS):

- üldelulemuse riskitiheduste suhe OS HR 0,72 (95% UV 0,56; 0,93)
- pembrolizumab grupis ei ole üldelulemuse mediaani veel saavutatud. Platseebo grupis oli üldelulemuse mediaan 52,4 kuud.

Overall Survival, IA2

Median Follow-Up: 36.6 months (range, 18.8-62.0)



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

Põhilised teised efektiivsuse eesmärgid olid:

1. olulise patoloogilise ravivastuse (major pathological response, mPR, st elusate kasvajakude hulk <10%) määr ja
2. patoloogilise täieliku ravivastuse (pathological complete response, pCR, st elusaid kasvajakke pole) määr.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Käesolevas alapunktis tuuakse ära uuringu Keynote 671 tulemused esimese vaheanalüüsi³ seisuga. Esimene vaheanalüüs oli lõplik olulise patoloogilise ravivastuse (mPR) ja patoloogilise täieliku ravivastuse (pCR) osas.</p> <p>Olulise pataoloogilise ravivastuse (mPR) määr oli pembrolizumab grupis 30,2% (95% UV 25,7%; 35,0%) ja platseebo grupis 11,0% (95% UV 8,1%; 14,5%), gruppidevahelise erinevusega 19,2% (95% UV 13,9%; 24,7%).</p> <p>Patoloogilise ravivastuse (pCR) määr oli pembrolizumab grupis 18,1% (95% UV 14,5%; 22,3%) ja platseebo grupis 4,0% (95% UV 2,3%; 6,4%), gruppidevahelise erinevusega 14,2% (95% UV 10,1%; 18,7%).</p>
---	--

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta																	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus																	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus																
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte¹ kohaselt:</p> <p>Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis kemoterapiaga on hinnatud kliinilistes uuringutes 4258 1 erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil, kes said pembrolizumabi annuses 200 mg, 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedamad kõrvaltoimed iiveldus (52%), aneemia (51%), kõhulahtisus (36%), väsimus (35%), neutropeenia (31%), kõhukinnisus (31%), oksendamine (30%), vähenenud söögiisu (28%) ja alopeetsia (26%). 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli NSCLC patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 67% ja ainult kemoterapia puhul 66%, HNSCC patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 85% ja kemoterapia pluss tsetuksimabi puhul 84%, söögitoru kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 86% ja ainult kemoterapia puhul 83%, TNBC-ga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 80% ja ainult kemoterapia puhul 77%, emakakaelavähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 82% ja kemoterapia (koos bevatsizumabiga või ilma) puhul 75% ning maovähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoterapia koos trastuzumabiga või ilma) puhul 75% ja kemoterapia koos trastuzumabiga või ilma puhul 79%.</p> <p>Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab monoterapiaga ravitud patsientidel* tabelina (osaline väljavõte tooteinfo¹ tabelist 2):</p> <table border="1" data-bbox="456 1765 1469 2040"> <thead> <tr> <th colspan="2">Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Infektsioonid ja infestatsioonid</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>Pneumoonia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Vere ja lümfisüsteemi häired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>febriilne neutropeenia, lümfopeenia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Immuunsüsteemi häired</td> </tr> </tbody> </table>	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga		Infektsioonid ja infestatsioonid		Väga sage	-	Sage	Pneumoonia	Vere ja lümfisüsteemi häired		Väga sage	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia	Sage	febriilne neutropeenia, lümfopeenia	Immuunsüsteemi häired	
Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga																	
Infektsioonid ja infestatsioonid																	
Väga sage	-																
Sage	Pneumoonia																
Vere ja lümfisüsteemi häired																	
Väga sage	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia																
Sage	febriilne neutropeenia, lümfopeenia																
Immuunsüsteemi häired																	

	Sage	infusioonireaktsioon ^a
	Endokriinsüsteemi häired	
	Väga sage	hüpoteireoos ^b
	Sage	neerupealiste puudulikkus ^c , türeoidiit ^d , hüpertüreoos ^e
	Ainevahetus- ja toitumishäired	
	Väga sage	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine
	Sage	hüponatreemia, hüpokaltseemia
	Psühhiaatrilised häired	
	Väga sage	unetus
	Sage	-
	Närvisüsteemi häired	
	Väga sage	perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus
	Sage	düsgeusia, letargia
	Silma kahjustused	
	Sage	silmade kuivus
	Südame häired	
	Sage	südamearütmia [†] (kaasa arvatud kodade virvendus)
	Vaskulaarsed häired	
	Väga sage	-
	Sage	hüpertensioon
	Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
	Väga sage	düspnoe, köha
	Sage	pneumoniit ^p
	Seedetrakti häired	
	Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu ^q , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
	Sage	koliit ^r , suu kuivus, gastriit
	Maksa ja sapiteede häired	
	Sage	hepatiit ^u
	Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
	Väga sage	alopeetsia, kihelus ^w , lõõve ^x ,
	Sage	rasked nahareaktsioonid ^y , erüteem, dermatiit, kuiv nahk, ekseem, akneformne dermatiit
	Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
	Väga sage	lihaste ja luustiku valu ^{bb} , liigesevalu
	Sage	müosiit ^{cc} , valu jäsemetes, artriit ^{dd}
	Neerude ja kuseteede häired	
	Sage	äge neerupuudulikkus
	Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
	Väga sage	väsimus, jõuetus, püreeksia
	Sage	ödeem ^{gg} , gripitaoline haigus, külmavärinad
	Uuringud	
	Väga sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
	Sage	vere kreatiniinisalduse suurenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere bilirubiinisalduse suurenemine
	*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.	
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Vt eelnevat lõiku.	

<p>Rasked kõrvaltoimed</p>	<p>Uuringupublikatsiooni andmetele³ toetudes oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus üle kõigi ravietaappide (neoadjuvant- ja adjuvantravi) oli pembrolizumab grupis 44,% ja platseebo grupis 37,3% (sealhulgas 5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus vastavalt 1,0% ja 0,8%)</p> <p>Tõsiseid raviga seostatud kõrvaltoimeid oli pembrolizumab grupis 17,7% ja platseebo grupis 14,3%³.</p>
<p>Võimalikud tüsistused</p>	<p>Potentsiaalsed immuunraviga seostatud kõrvaltoimed esinesid pembrolizumab grupis 25,3% ja platseebo grupis 10,5% patsientidel³. Selliste 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli pembrolizumab grupis 5,8% ja platseebo grupis 1,5%.</p> <p>Enim esinenud potentsiaalselt immuunraviga seostatud kõrvaltoimed olid hüpotüreosis, hüpertüreosis ja pneumoniit.</p>
<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, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.</p> <p>Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormoone, kas 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.</p> <p>Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.</p> <p>Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral.</p> <p>Eestis on immuunravi Haigekassa poolt rahastatud nii levinud kopsuvähi ravis kui lokaalselt levinud haiguse ravis radiokemoterapia järgselt. Arstidel on piisav kogemus kõrvaltoimete ära tundmiseks ja raviks.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>	
<p>Pole kohaldatav.</p>	

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 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. Tervishoiuteenused (ravimiteenused)	265R Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur.	

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	
1.ESMO	2017 ⁹ e-update 2020 e-update 2021	ESMO kopsuvähi ravijuhis 2017, sealhulgas e-update 2020 ja 2021 ei ole veel piisavalt kaasajastatud.	Pole rakendatav
2.NCCN	5.2023 ⁸ (8.nov. 2023)	Kõiki patsiente tuumori suurusega ≥ 4 cm või positiivsete (kasvajast haaratud) lümfisõlmede korral tuleb hinnata operatsioonieelse ravi suhtes, tugeva soovitusena kasutada kas nivolumabi või pembrolizumabi kombinatsioonravi kemoteeraapiaga, välja arvatud patsientidel, kellele immuunravi on vastunäidustatud.	Taotletud ravi (pembrolizumab 200mg ja tsiplatiinil baseeruv kaksik-kemoteeraapia iga kolme nädala järel 4 ravitsükli neoadjuvantravina ja pembrolizumab monoteeraapia peale operatsiooni) on juhiste tugevaima tõenduspõhisuse tasemega kategooria 1.
		Kemoteeraapia ei ole juhistes taotletud patsiendipopulatsioonil eelistatud, välja arvatud patsientidel, kellele immuunravi on vastunäidustatud.	

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

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

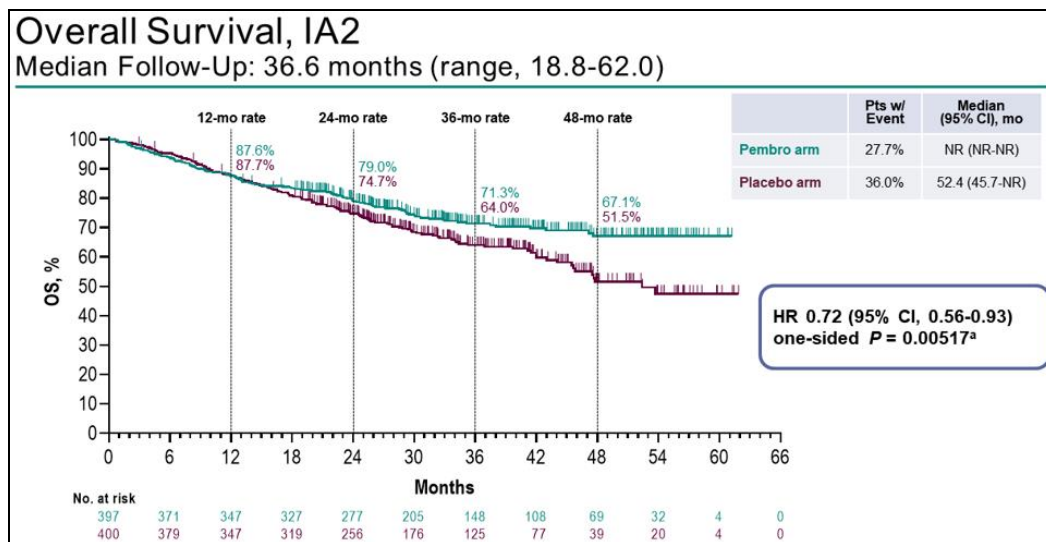
Taotletav ravi on registreerimisuuringus Keynote 671 demonstreerinud statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist haigusvabas elulemuses (EFS) ja üldelulemuses (OS).

Haigusvaba elulemus (EFS):

- haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhe EFS HR 0,59 (95% UV 0,48; 0,72)
- haigusvaba elulemuse (EFS) mediaan pembrolizumab grupis oli 47,2 kuud ja platseebo grupis 18,3 kuud.

Üldelulemus (OS):

- üldelulemuse riskitiheduste suhe OS HR 0,72 (95% UV 0,56; 0,93).
- pembrolizumab grupis ei ole üldelulemuse mediaani veel saavutatud. Platseebo grupis oli üldelulemuse mediaan 52,4 kuud.



Uuringupublikatsiooni andmetele³ toetudes oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus üle kõigi ravietappide (neoadjuvant- ja adjuvantravi) oli pembrolizumab grupis 44,% ja platseebo grupis 37,3% (sealhulgas 5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus vastavalt 1,0% ja 0,8%)

Tõsisemaid raviga seostatud kõrvaltoimeid oli pembrolizumab grupis 17,7% ja platseebo grupis 14,3%³.

Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustus on soovitatud NCCN⁸ ravijuhistes tõenduspõhisuse tugevusega kategooria 1. ESMO ravijuhis⁹ ei ole veel kaasajastatud.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

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

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

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

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

Põhja-Eesti Regionaalhaigla

Tartu Ülikooli Kliinikum

(Ida-Tallinna Keskhaiglas kopsuvähi operatsioone ei teostata).

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

7.3 Raviarve eriala

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

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Konkreetsed juhiseid ei ole.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

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).

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed.

Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

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 pembrolizumabiga on Eestis olemas metastaatilise kopsuvähi korral ja paljudel teistel näidustusel.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Pole kohaldatav
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Pole kohaldatav
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Pole kohaldatav
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Pole kohaldatav
8.6 Ravi tulemused Eestis	Pole kohaldatav

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	<p>Pembrolizumabi 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).</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	40-50	Mediaan ravi kestus pembrolizumab grupis oli 12 kolmenädalast ravitsükli kooskõlas uuringupublikatsiooni ³ lisa tabelis S5 toodud infoga).	Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. Esimese aasta ravitsükli arv 50% väiksem, kuna osad patsiendid alustavad aasta alguspoole, osad aasta lõpupoole 240 kuni 300
2. aasta	40-50	Sama	480 kuni 600
3. aasta	40-50	Sama	480 kuni 600
4. aasta	40-50	Sama	480 kuni 600
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Eesti Vähiregistri andmetel jäi kopsuvähi esmadiagnoositud patsientide arv aastatel 2018-2019 vahemikku 771-888. Kõikidest diagnoosidest moodustab ca 85% mitte-väikerakk kopsuvähk (NSCLC), ehk 655-755 patsienti aastas. Varases staadiumis (IIA-III A) diagnoositi kahe aasta keskmisena 132 NSCLC patsienti, kellest esmavaliku, ehk kirurgilist ravi rakendati keskmiselt 66 patsiendil. Vastavalt, Eestis järgitavale NCCN ravijuhisele soovitatakse rakendada kirurgia järgset adjuvantravi (kemoteraapia või radiokemoteraapia) mikroskoopilise jääktuumori eemaldamiseks ja haiguse taastekke vähendamiseks.</p> <p>Regionaalhaiglas tehakse aastas keskmiselt 130 operatsiooni kopsuvähi tõttu, kõige rohkem opereeritakse I staadiumiga patsiente. IIA-III A staadiumiga NSCLC operatsioone kokku on aastas keskmiselt 60.</p> <p>Adjuvantset keemiaravi saab aastas keskmiselt 30 patsienti. Need patsiendid on kandidaadid ka operatsiooni eelsele keemiaravile koos pembrolizumabiga (st nende üldseisund ja kaasuvad haigused võimaldavad keemiaravi teha). Nemad saaksid keemiaravi enne operatsiooni.</p> <p>Tartu Ülikooli Kliinikumis tehakse aastas keskmiselt 80 kopsuvähi operatsiooni, neist IIA-III A staadiumi tõttu 30 patsiendil, neist umbes 15 patsienti saab adjuvantset keemiaravi.</p> <p>Kokkuvõtvalt diagnoositakse Eestis igal aastal 40-45-50 patsiendil kõrge riskiga, lokaalselt levinud (suur kasvaja või levik regionaalsetesse lümfisõlmedesse) mitte-väikerakk kopsuvähk, kelle üldseisund ja kaasuvad haigused võimaldaks ravi alustada süsteemraviga (keemiaravi koos immuunraviga) ning jätkata operatsiooni järgselt immuunraviga.</p>			

<p>9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i></p>		
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	65%
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	35%

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>	Puuduvad
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>	Puuduvad
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Ei ole kohaldatav.
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?	Ei ole tegu uute ravijuhtudega.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . 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	Ei ole kohaldatav.

<i>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>	
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>	Ei ole kohaldatav.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Ei ole kohaldatav.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Keskmine kopsuvähki haigestunu on 60-70 aastane, ja enamik haigeid ei käi tööl. Kopsuvähi kirurgiline ravi koos peri-operatiivse süsteemraviga on tervistav ravi. Neli ravikuuri plaatina-põhist keemiaravi (kas neoadjuvantselt enne operatsiooni või adjuvantselt pärast operatsiooni) on näidustatud kõigile kõrge retsidiivi riskiga patsientidele kui ei ole kaasuvate haiguste näol vastunäidustusi. Käesoleva taotluse rahuldamisel lisandub immuunravi monoterapiana 13 ravikuuri (4 kuuri tehakse koos keemiaraviga, kokku 17 ravikuuri ehk üks aasta). Immuunravi manustatakse 30 min infusioonina ning on üldjuhul hästi talutav ja ei halvenda patsientide töövõimet.

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.

Andres Mürsepp,

Merck Sharp & Dohme OÜ, A.H, Tammsaare tee 47, Tallinn 11316

email:

tel:

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 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?
Teiste asutuste hinnangud ei ole veel kättesaadavad.		

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.

Ei ole kohaldatav

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus Esitatakse andmed teenuse võimaliku	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt
--	---

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

väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). <i>Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	registreeritud näidustusele.
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>	Pole.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

1. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) Euroopa Ravimiameti kinnitatud tooteinfo.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
2. FDA pressiteade 16.oktoober 2023 ravimi Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustuse registreerimisest.
FDA approves neoadjuvant/ adjuvant pembrolizumab for resectable non-small cell lung cancer.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-adjuvant-pembrolizumab-resectable-non-small-cell-lung-cancer>
3. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, Chen KN, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodríguez-Abreu D, Chaft JE, Novello S, Yang J, Keller SM, Samkari A, Spicer JD; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023 Aug 10;389(6):491-503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2302983>

4. ESMO 2023 ettekanne uuringu Keynote 671 teise vaheanalüüsi andmetest.

Spicer J, Gao S, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S, Chen K, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo G, Bylicki O, Garassino M C, Rodriguez Abreu D, Chافت J, Novello S, Yang J, Keller S M, Samkari A, Wakelee H. LBA56 - Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* (2023) 34 (suppl_2): S1254-S1335.
10.1016/annonc/annonc1358.

<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/overall-survival-in-the-keynote-671-study-of-perioperative-pembrolizumab-for-early-stage-non-small-cell-lung-cancer-nsclc>

Taotlusele on lisatud ka ettekande slaidid.

5. Tervise Arengu Instituuti Tervisestatistika andmebaas, pahaloomulistes kasvajatesses haigestumise statistika.
https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/

6. Mets O, Smithuis R. TNM classification 8th edition.
Department of Radiology of the Academic Medical Centre, Amsterdam and the Alrijne Hospital, Leiderdorp, the Netherlands
<https://radiologyassistant.nl/chest/lung-cancer/tnm-classification-8th-edition>

7. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015-2019. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2022.
https://www.tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf

8. NCCN Guideline. Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2023 — November 8, 2023
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>

9. ESMO Guideline. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

Postmus P E, Kerr K M, Oudkerk M, Senan S, Waller D A, Vansteenkiste J, Escrú C, Peters S. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv1–iv21.
eUpdate 04 May 2020: New Locally Advanced NSCLC Treatment Recommendations
eUpdate 01 September 2021: New Locally Advanced NSCLC Treatment Recommendations

<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>

10. Rahvusvaheline vähistatistika GLOBOCAN 2020
<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

11. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021
<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>

12. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 8th ed. New York: John Wiley, 2016.
13. Goldstraw, P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)00017-9/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)00017-9/fulltext)
14. Uuringu Keynote 671 andmed võrgulehel www.clinicaltrials.gov
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425643>
15. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35403841/>
16. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csöszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>
17. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, Esteban E, Isla D, Martinez-Marti A, Faehling M, Tsuboi M, Lee JS, Nakagawa K, Yang J, Samkari A, Keller SM, Mauer M, Jha N, Stahel R, Besse B, Peters S; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36108662/>
18. Heymach JV et al. AACR Annual Meeting 2023. Abstract CT005.
19. Lu S et al. ASCO Monthly Plenary Session, April 2023. Abstract 425126.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2023
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Andres Müürsepp</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	