

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Eesti Onkoteraapia Ühingu esinaine dr Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis</i>
2.3. Taotluse eesmärk	<i>Märkida rist <u>ihe</u>, 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) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetoodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

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

Taotluse eesmärk on rahastada uut ja efektiivset immuunravi lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat platiinapreparaati sisaldavat kemoterapiat või kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu. Täna puudub nimetatud patsientide kontingendil standardravi.

Tecentriq (atezolizumab) on humaniseeritud IgG1 tüüpi programmeeritud rakusurm-ligand 1 (*programmed cell death-ligand 1*; PD-L1) vastane monoklonaalne antikeha. PD-L1 ekspresseeritaks kasvajakudedel ja/või kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel ning see soodustab kasvajakavastase immuunvastuse inhibeerimist kasvaja mikrokeskkonnas (stroomas). PD-L1 seondumine T-rakkudel ja antigeeni esitlevatel rakkudel leiduvate PD-1 ja B7.1 retseptoritega pärsib tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust, T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist. Atezolizumab seondub otseselt PD-L1-ga ja blokeerib ligandi seondumise retseptoritega (PD-1 ja B7.1). Selle tagajärjel reaktiveerub kasvajakavastane immuunsus. Kuna atezolizumab ei mõjuta PD-L2 seondumist PD-L-ga (signaal säilib), ei teki antikehast sõltuvat rakulist toksilisust.

Keytruda (pembrolizumab) on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 (programmeeritud rakusurma 1. tüüpi, *programmed cell death-1*) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime iganditega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 retseptor on T-raku aktiivsuse negatiivne regulaator; on näidatud, et see osaleb T-raku immuunvastuste kontrollimisel. KEYTRUDA potentseerib T-raku vastuseid, sealhulgas kasvajakavastaseid vastuseid blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeeni esitlevates rakkudes ja võivad olla ekspresseeritud kasvaja või teiste rakkude poolt kasvaja mikrokeskkonnas.

Keytruda (pembrolizumab) on kliinilistes uuringutes näidanud statistilist ja kliiniliselt olulist efektiivsust ja ohutust patsientidel, kes ei sobi tsisplatiinraviks või kelle haigus on progresseerunud platiinapõhise keemiaravi järgselt.

Tecentriq (atezolizumab) ja Keytruda (pembrolizumab) on registreeritud näidustustega nii kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi pärast tsisplatiinravile progresseerumist kui ka nendele patsientidele, kellele ei sobi ravi tsisplatiiniga nii FDA ja EMA poolt aastal 2017.

Opdivo (nivolumab) on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha (HuMAb), mis

seondub PD-1 (*programmed death-1*, programmeeritud rakusurm-1) retseptori külge ja blokeerib selle

ühinemise PD-L1 ja PD-L2-ga. PD-1 retseptor on T-rakkude aktiivsuse negatiivne regulaator, mille puhul on näidatud, et see osaleb T-rakulise immuunvastuse kontrollis. PD-1 seondumine ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeeni esitlevatel rakkudel ja mida võivad ekspresseerida kasvajakud või teised rakud kasvaja mikrokeskkonnas, annab tulemuseks T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide sekretsiooni. Nivolumab potentseerib T-rakulist immuunvastust, sealhulgas kasvajakavastaseid reaktsioone blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2 ligandidega. Süngeensete hiirte mudelis tõi PD-1 aktiivsuse blokeerimine kaasa kasvaja kasvu aeglustumise.

Opdivo (nivolumab) monoterapiat on näidustatud ja registreeritud FDA ja EMA poolt 2017 aastal lokaalselt levinud mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutel, kellele eelnev platiinapreparaati sisaldav ravi on ebaõnnestunud.

Atezolizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina fikseeritud annuses (1200 mg) iga kolme nädala tagant kuni kliinilise toime kadumiseni või talumatute kõrvaltoime tekkeni.

Pembrolizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina fikseeritud annuses 200 mg iga 3 nädala tagant kliinilise kasu kadumiseni, talumatute kõrvaltoime tekkimiseni või maksimaalselt 35 nädalat.

Nivolumabi manustatakse intravenoosse infusioonina 3 mg/kg kohta 2-nädalase intervalliga kliinilise kasu kadumiseni või talumatute kõrvaltoimetel tekkimiseni.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalne kartsinoomi patsientidel, kes: <ul style="list-style-type: none"> • on saanud eelnevat platiinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (teine ravivalik) • kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu (esmane ravivalik, v.a nivolumab)
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C65; C66;C67
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>Uroteliaalne kartsinoom ehk transitoorakuline vähk on kõige sagedamini esinev kuse-elundkonna kasvaja. Sellest 90-97% lokaliseerub põies, 8% neeruvaagnas ja 2% kusejuhas või kusitis.</p> <p>Esinemissagedus maailmas on kasvava trendiga, hetkel 3% kõikidest vähkidest. Sageduselt 9. kohal vähkide seas. Meestel sageduselt 4. vähk, naistel 19. kohal. Meeste-naiste haigestumise suhe 3:1. Esmane diagnoos 90% juhtudest >55 aasta vanuses.</p> <p>Diagnoosimise hetkel on 10% patsientidest kaugelearenenud haigusega ja nende üldelulemuse mediaan esmase platiinapõhise keemiaraviga on 9-15 kuud – tsisplatiin-sobilike patsientide korral on see 10 kuud ja keemiaravile sobimatute korral jääb elulemuse mediaan alla 10 kuu. Pooled haigetest ei talu platiinapreparaati ja neil puudub tänaseni efektiivne ja ohutu standardravi. Enamustel kaugelearenenud haigusega patsientidest tekib esmase keemiaravi ajal haiguse progressioon. Nende patsientide üldelulemus on olemasoleva teise rea ravivõimalustega 7-9 kuud. Kuna puudub haiguse progressioonijärgne standardravi, on haigus halva prognoosiga. Olemasoleva keemiaraviga kaasneb raskesti talutav toksilisus. IV staadiumi uroteliaalse kartsinoomi 5-aasta elulemus on 5% ja see pole viimase 20 aastaga muutunud.</p> <p>Haiguse esmased sümptomid on hematuuria, urineerimissageduse muutus, düsuurilised vaevused. Kaugelearenenud haiguse korral võib esineda seljavalu, isu langust, jalgade turseid, luuvalusid.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 4602–4608. 2. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. <i>J Clin Oncol</i> 2012; 30: 191–199. 3. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Oncol</i> 2016; 27: 49–61. 4. Necchi A, Sonpavde G, Lo Vullo S et al. Nomogram-based prediction of overall survival in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving first-line platinum-based chemotherapy: retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). <i>Eur Urol</i> 2017; 71: 281–289. <p>Metastaatilise haiguse teise ravivalikuna on Euroopa Liidus registreeritud vinfluniin, kuid see ravi ei paranda üldelulemust võrreldes primaarsete ravidega (OS 6,9 vs 4,6 kuud) ning ravivastuse määr on samuti väga madal – 8,6% (Bellmunt et al. <i>J Clin Oncol</i>. 2009). Seetõttu pole vinfluniinist kujunenud ka standardravi.</p> <p>Kaugelearenenud põievähi korral on suur kliiniline vajadus uue ravi järgi patsientidel, kes ei talu tsisplatiinravi esimeses reas ja, kelle haigus on peale esimest keemiaravi progresseerunud.</p>	

Sellistel patsientidel on võimalus kasutada immuunkontrollpunkti inhibiitoreid. Uroteliaalne kartsinoom on kasvaja, mille ravis on oluline roll immuunvastusel.

Kuna immuunravi korral on ravivastuse tekkimine erinev teistest süsteemravidest (keemia- ja bioloogiline sihtmärkravi), siis pole õige hinnata seda RECIST 1.1 kriteeriumide alusel. Immuunravi ravivastuse tekkimine võtab kauem aega ja ravi alguses võivad kasvajakolded suurened. Seetõttu on immuunravi uuringutes lubatud ravida kuni kliinilise kasu lõppemiseni mitte esimese haiguse progressioonini RECIST 1.1 järgi. Lisaks on uuringutes kasutati lisaks RECIST 1.1 kriteeriumidele ka modifitseeritud RECIST kriteeriume, mis võimaldavad paremini arvestada immuunravi eripära.

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).

Tänaseks on avaldatud kahe kliinilise uuringu andmed atezolizumab monoravi kohta uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel – üheharuline II-faasi uuring IMvigor-210 (3) ja III-faasi randomiseeritud uuring IMvigor-211 (4;5)

Pembrolizumab ravi kohta on avaldatud kahe kliinilise uuringu andmed – Keynote 045 (6) - lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi. Keynote 052 (7)- Monoteraapiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi.

Nivolumabi monoravi kohta on avaldatud 2 kliinilise uuringu andmed – CheckMate 275 (8) ning CheckMate 032 (9). Mõlemad uuringud käsitlevad nivolumab ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi.

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.

Atezolizumab (uuring IMvigor-210)

931 uroteliaalse kartsinoomiga patsienti, kelle haigus progresseerus plaatinat põhineva keemiaravi kombinatsiooni ajal või selle järgselt (neoadjuvant- või adjuvantravi ajal või 12 kuu jooksul peale ravi lõppu; või kes olid saanud 1-2 eelnevat keemiaravi rida). Uuringusse värvati mõõdetava (RECIST 1.1) haigusega patsiendid, kelle üldseisund vastas ECOG PS 0-1.

Patsiendid randomiseeriti 1:1 atezolizumabi (n=467) ja keemiaravi (n=464) rühma ning stratifitseeriti riskifaktorite (0 vs 1, 2 või 3), maksametastaaside (jah vs ei), PD-L1 staatuse (0/1 vs 2/3) ja keemiaravi (vinflunin vs taksaan) järgi.

Keskmine vanus 67 a (31-88), mehi 76-78%, varasem tsüstektomia 43%. Süsteemravi naiivseid 26-28%, varasemalt 1 keemiaravi kombinatsioon 53-56%, varasemalt 2 erinevat keemiaravi 16-17%.

PD-L1 IC2/3 – 25%, PD-L1 IC1 – 41-43% ja PD-L1 IC0 – 32-33%. Kogu uuringupopulatsiooni jälgimisaja mediaan 17,3 kuud. Ravivahetust kontrollrühmast uuringuravimile peale haiguse progressiooni ei võimaldatud.

Pembrolizumab (uuring Keynote 045⁶)

Monoteraapiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi.

Lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi hindamiseks patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud plaatinat sisaldava keemiaravi ajal või järel. Patsiendid pidid olema saanud ravi esimese rea plaatinat sisaldava raviskeemi alusel lokaalselt kaugelearenenud/metastaatilise haiguse tõttu või neoadjuvant/ adjuvantravina ning neil pidi esinema haiguse retsidiiv/progressioon \leq 12 kuud pärast ravi lõpetamist.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas KEYTRUDA't 200 mg iga 3 nädala järel (n=270) või uurija valikul ühte järgmistest keemiaravi skeemidest, kõiki neid manustati intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=272): paklitakseel 175 mg/m² (n=84), dotsetakseel 75 mg/m² (n=84) või vinfluniin 320 mg/m² (n=87).

- Uuringus KEYNOTE-045 osalenud 542 randomiseeritud patsiendi algtaaseme näitajad olid järgmised: mediaanvanus 66 aastat (vahemik: 26 kuni 88), 58% olid 65-aastased või vanemad; 74% olid meessoost; 72% valgenahalised ja 23% asiaadid; 56% ECOG sooritusvõime staatusega 1 ja 1% ECOG sooritusvõime staatusega 2; ning 96% M1 haigusega ja 4% M0 haigusega. Kaheksakümne seitsmel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sh 34%-l maksa metastaasid. Kaheksakümne kuuel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 14%-l primaarne kasvaja ülemises traktis. Viieteistkümmel protsendil patsientidest oli haigus progresseerunud pärast eelnevat plaatinat sisaldavat neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi. Kakskümmend üks protsenti olid saanud 2 eelnevat süsteemset raviskeemi metastaaside raviks. Seitsekümmend kuus protsenti patsientidest olid eelnevalt saanud tsisplatiini, 23% olid eelnevalt saanud karboplatiini ja 1% oli saanud ravi mõne muu plaatinat sisaldava raviskeemiga

- **Pembrolizumab (Keynote 052⁷)**

Monoteraapiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi.

	<p>KEYNOTE-052, oli lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi mitmekeskuseline avatud uuring patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi.</p> <p>Algtaseme näitajad 370 uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi, olid järgmised: mediaanvanus 74 aastat (82% olid 65-aastased või vanemad); 77% olid meessoost; 89% olid valgenahalised ja 7% asiaadid. Kaheksakümne seitsmel protsendil oli M1 haigus ja 13%-l M0 haigus. Kaheksakümne viiel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sealhulgas 21%-l olid maksa metastaasid. Tsisplatiinravi mittesobivuse põhjused olid järgmised: algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (50%), ECOG sooritusvõime staatus 2 (32%), ECOG sooritusvõime staatus 2 ja algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (9%) ja muud põhjused (III klassi südamepuudulikkus, 2. või suurema raskusastme perifeerne neuropaatia ja 2. või suurema raskusastme kuulmiskadu; 9%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab (CheckMate 275) <p>Monoteraapia metastaatilise või lokaalse mitte-opereeritava uroteliaalse vähi korral, kui haigus on progresseerunud plaatina ravi järgselt või ajal.</p> <p>Uuringusse lülitati 270 patsienti, kes said monoravi (ilma kontroll-grupita) Nivolumab 3 mg /kg kohta 2-nädalase intervalliga kuni kliinilise kasu ammendumiseni või talumatu toksilisuseni.</p> <p>45% patsientidest olid < 65 eluaasta, 41% vanuses 65-75 ning 14% üle 75 aastased patsiendid. 78% meessoost ning 22 % naissoost. ECOG 0 54 % ja ECOG 1 46 % uuringus osalenud patsientidest.</p> <p>Vistseraalsete metastaasidega 84%, maksametastaasidega 28%, ainult lümfisõlmede haaratusega 16% ning KNS levikuga alla 1% uuringus osalenutest.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Atezolizumab monoravi 1200 mg veenisisesse infusioonina iga 3 nädala tagant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohort 1 ravi kestis kuni haiguse progressioonini • Kohort 2 ravi kestis kuni kliinilise kasu lõppemiseni <p>Pembrolizumab 200 mg veenisisesse infusioonina iga 3 nädala tagant: Ravi kestis kuni haiguse progressioonini või 35 manustamiskorra täitumiseni.</p> <p>Nivolumab 3 mg/kg kohta veenisisesse infusioonina iga 2 nädala tagant kuni haiguse progressioonina või talumatu toksilisuseni.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>võrdlusrühma ei olnud atezolizumabi uuringutes ning pembrolizumabi I liini uuringus (Keynote -052)</p> <p>Pembrolizumab (Keynote 045) uuringus oli võrdlusrühmas üks kolmest enim kasutatavast keemiaravi II valiku raviskeemist:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ paklitakseel 175 mg/m² (n=84), ▪ dotsetakseel 75 mg/m² (n=84) või ▪ vinfluniin 320 mg/m² (n=87). <p>Nivolumab uuringus võrdlusrühma ei olnud.</p>

4.2.4 Uuringu pikkus	2014 – 2015																																																																																																												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Uurija ja sõltumatu komitee poolt hinnatud objektiivne ravivastus (ORR). Sõltumatu komitee hindas ravivastust RECIST ver 1.1 kriteeriumide ja uurija imRECIST (<i>immune modified</i>) järgi (IMvigor -210)</p> <p>Pembrolizumab (Keynote 052) Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (ORR), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR korras.</p> <p>Pembrolizumab (Keynote 045) Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR korras.</p> <p>Nivolumab (CheckMate 275) Esmane efektiivsusnäitaja oli objektiivne üldine ravivastus kogu patsientide grupis ning nendel patsientidel, kellel tuumorikoe PD-L1 ekspressioon on 5% ja kõrgem. Pärast uurinugprotokolli muutmist lisati esmaseks tulemusnäitajaks ka üldine ravivastus PD-L1 ekspressiooniga 1% ja kõrgem.</p>																																																																																																												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>IMvigor -210 (atezolizumab)</u> Kohort 1:</p> <table border="1" data-bbox="582 974 1477 1205"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>n=</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>ORR</th> <th>DoR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>119</td> <td>11</td> <td>16</td> <td>23% (16-31)</td> <td>NE (14,1-NE)</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>32</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>28% (14-47)</td> <td>NE (11,1-NE)</td> </tr> <tr> <td>IC1/2/3</td> <td>80</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>24% (15-35)</td> <td>NE (NE)</td> </tr> <tr> <td>IC1</td> <td>48</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>21% (10-35)</td> <td>NE (NE)</td> </tr> <tr> <td>IC0</td> <td>39</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>21% (9-36)</td> <td>NE (12,8-NE)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kohort 2 hinnatud RECIST 1.1 järgi:</p> <table border="1" data-bbox="582 1276 1477 1507"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>n=</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>ORR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>310</td> <td>4%</td> <td>10%</td> <td>19%</td> <td>15% (11-20); p=0,0058</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>100</td> <td>11%</td> <td>15%</td> <td>16%</td> <td>27% (19-37); p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>IC1/2/3</td> <td>207</td> <td>5%</td> <td>12%</td> <td>16%</td> <td>18% (13-24); p<0,0004</td> </tr> <tr> <td>IC1</td> <td>107</td> <td>2%</td> <td>8%</td> <td>17%</td> <td>10% (5-18)</td> </tr> <tr> <td>IC0</td> <td>103</td> <td>1%</td> <td>6%</td> <td>24%</td> <td>8% (3-15)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kohort 2 hinnatud imRECIST järgi:</p> <table border="1" data-bbox="582 1579 1477 1809"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>n=</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>ORR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>310</td> <td>5%</td> <td>14%</td> <td>30%</td> <td>19% (15-24)</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>100</td> <td>8%</td> <td>19%</td> <td>31%</td> <td>27% (19-37)</td> </tr> <tr> <td>IC1/2/3</td> <td>207</td> <td>7%</td> <td>15%</td> <td>28%</td> <td>22% (16-28)</td> </tr> <tr> <td>IC1</td> <td>107</td> <td>6%</td> <td>11%</td> <td>25%</td> <td>17% (10-25)</td> </tr> <tr> <td>IC0</td> <td>103</td> <td>2%</td> <td>11%</td> <td>33%</td> <td>13% (7-21)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR – <i>complete response</i>, täisravivastus PR – <i>partial response</i>, osaline ravivastus ORR – <i>objective response rate</i>, objektiivse ravivastuse määr DoR – <i>duration of response</i>, ravivastuse kestvus</p> <p>Pembrolizumab (Keynote 052) Üldise ravivastuse määr 29% (95% CI 25; 34)</p>	pts-did	n=	CR	PR	ORR	DoR	kõik	119	11	16	23% (16-31)	NE (14,1-NE)	IC2/3	32	4	5	28% (14-47)	NE (11,1-NE)	IC1/2/3	80	8	11	24% (15-35)	NE (NE)	IC1	48	4	6	21% (10-35)	NE (NE)	IC0	39	3	5	21% (9-36)	NE (12,8-NE)	pts-did	n=	CR	PR	SD	ORR	kõik	310	4%	10%	19%	15% (11-20); p=0,0058	IC2/3	100	11%	15%	16%	27% (19-37); p<0,0001	IC1/2/3	207	5%	12%	16%	18% (13-24); p<0,0004	IC1	107	2%	8%	17%	10% (5-18)	IC0	103	1%	6%	24%	8% (3-15)	pts-did	n=	CR	PR	SD	ORR	kõik	310	5%	14%	30%	19% (15-24)	IC2/3	100	8%	19%	31%	27% (19-37)	IC1/2/3	207	7%	15%	28%	22% (16-28)	IC1	107	6%	11%	25%	17% (10-25)	IC0	103	2%	11%	33%	13% (7-21)
pts-did	n=	CR	PR	ORR	DoR																																																																																																								
kõik	119	11	16	23% (16-31)	NE (14,1-NE)																																																																																																								
IC2/3	32	4	5	28% (14-47)	NE (11,1-NE)																																																																																																								
IC1/2/3	80	8	11	24% (15-35)	NE (NE)																																																																																																								
IC1	48	4	6	21% (10-35)	NE (NE)																																																																																																								
IC0	39	3	5	21% (9-36)	NE (12,8-NE)																																																																																																								
pts-did	n=	CR	PR	SD	ORR																																																																																																								
kõik	310	4%	10%	19%	15% (11-20); p=0,0058																																																																																																								
IC2/3	100	11%	15%	16%	27% (19-37); p<0,0001																																																																																																								
IC1/2/3	207	5%	12%	16%	18% (13-24); p<0,0004																																																																																																								
IC1	107	2%	8%	17%	10% (5-18)																																																																																																								
IC0	103	1%	6%	24%	8% (3-15)																																																																																																								
pts-did	n=	CR	PR	SD	ORR																																																																																																								
kõik	310	5%	14%	30%	19% (15-24)																																																																																																								
IC2/3	100	8%	19%	31%	27% (19-37)																																																																																																								
IC1/2/3	207	7%	15%	28%	22% (16-28)																																																																																																								
IC1	107	6%	11%	25%	17% (10-25)																																																																																																								
IC0	103	2%	11%	33%	13% (7-21)																																																																																																								

	<p>Haiguse üle kontrolli saavutamise määr† 47% Täielik ravivastus 7% Osaline ravivastus 22% Stabiilne haigus 18%</p> <p>Pembrolizumab (Keynote 045) Üldelulemus (OS) pembrolizumab grupis oli statistiliselt oluliselt suurem kui keemiaravi grupis. Suremuse riskitiheduste suhe (hazard ratio death) oli 0,73 (95% usaldusvahemik (CI) 0,59 - 0,91; P = 0,002)</p> <p>Üldelulemuse mediaan oli 10,3 kuud (95% CI 8,0-11,8) pembrolizumabi grupis ning 7,4 kuud (95% UV 6,1-8,3 kuud) keemiaravi grupis.</p> <p>Hinnatud 12 kuu üldelulemuse määr pembrolizumab grupis oli 43,9% (95% UV, 37,8 - 49,9) ja keemiaravi grupis 30,7% (95% CI, 25,0 - 36,7).</p> <p>Pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses puudusid statistiliselt olulised PFS erinevused. Pembrolizumab vs keemiaravi PFS riskitiheduste suhe oli 0,98 (95% CI, 0,81 - 1,19).</p> <p>Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 2,1 kuud (95% CI, 2,0-2,2) pembrolizumabi grupis ning 3,3 kuud (95% CI 2,3-3,5 kuud) keemiaravi grupis.</p> <p>CheckMate 275 (nivolumab) Tulemusanalüüsis osales kokku 265 patsienti vähemalt 6 kuu jälgimisperioodi pikkusega. Objektiivne ravivastus hinnati „pimendatud“ sõltumatu hindajate komitee poolt. Nimetatud komitee poolt kinnitatud ravivastus hinnati saavutatuks 52 patsiendil 265-st: 2% täisravivastust (6 patsienti); 17% osalist ravivastust (46 patsienti). PD-L1 ekspressiooni subanalüüsis ei leitud optimaalset ekspressiooni ja ravivastuse seost. PD-L1 ekspressiooni taseme määramist nivolumab ravi eelselt , ei pea vajalikuks ka FDA ega EMA ravimi näidustuse registreerimisel uroteliaalse vähi ravi pärast plaatina-põhise ravi ammendumist II raviliinis. Keskmi ravivastuse pikkust analüüsi momendiks ei saavutatud. 77% patsientidest, kes ravivastuse said, analüüsi momendil oli raviefekt kestvalt olemas.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>IMvigor -210 (atezolizumab) progressioonivaba elulemus (PFS) ja ravivastuse kestvus (DOR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kohort 1 tulemusi hindas sõltumatu komitee RECIST 1.1 järgi • kohort 2 tulemusi hindas nii sõltumatu komitee (RECIST ver 1.1) kui uurija (modifitseeritud RECIST) kriteeriumide järgi

	<ul style="list-style-type: none"> • üldelulemus (OS) ja 1-aasta üldelulemuse määr • ohutus, taluvus, farmakokineetika ja ravimivastaste antikehade hindamine <p>Pembrolizumab (Keynote 052) Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS).</p> <p>Pembrolizumab (Keynote 045) Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid üldine ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras) ja ravivastuse kestus ning ohutus.</p> <p>CheckMate 275 (nivolumab) Sekundaarsed tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus, üldine elulemus ning uurija poole hinnatud objektiivne ravivastus, ohutus, taluvus ning biomarkerite analüüs tuumorikoest ja perifeersest verest.</p>																																																	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>IMvigor – 210 (atezolizumab) Progressioonivaba elulemus (PFS), Kohort 1 (tsisplatiin-sobimatud, esmane ravivalik):</p> <table border="1" data-bbox="767 965 1299 1155"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>RECIST 1.1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>2,7 kuud (2,1-4,2)</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>4,1 kuud (2,3-11,8)</td> </tr> <tr> <td>IC1</td> <td>2,1 kuud (2,1-5,4)</td> </tr> <tr> <td>IC0</td> <td>2,6 kuud (2,1-5,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Üldelulemus (OS), Kohort 1 (tsisplatiin-sobimatud, esmane ravivalik):</p> <table border="1" data-bbox="584 1261 1482 1413"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>OS</th> <th>12-kuu OS määr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>15,9 kuud (10,4-NE)</td> <td>57% (48-66)</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>12,3 kuud (6,0-NE)</td> <td>52% (35-70)</td> </tr> <tr> <td>IC0/1</td> <td>19,1 kuud (9,8-NE)</td> <td>59% (48-70)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Progressioonivaba elulemus (PFS), Kohort 2 (teine ravivalik):</p> <table border="1" data-bbox="584 1487 1482 1639"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>RECIST 1.1</th> <th>imRECIST</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>2,1 kuud (2,1-2,1)</td> <td>2,7 kuud (2,1-3,9)</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>2,1 kuud (2,1-4,1)</td> <td>4,0 kuud (2,6-5,9)</td> </tr> <tr> <td>IC1/2/3</td> <td>2,1 kuud (2,1-2,1)</td> <td>2,9 kuud (2,1-4,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Üldelulemus (OS), Kohort 2 (teine ravivalik):</p> <table border="1" data-bbox="584 1713 1482 1865"> <thead> <tr> <th>pts-did</th> <th>OS</th> <th>12-kuu OS määr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik</td> <td>7,9 kuud (6,6-9,3)</td> <td>36% (30-41)</td> </tr> <tr> <td>IC2/3</td> <td>11,4 kuud (9,0-NE)</td> <td>48% (38-58)</td> </tr> <tr> <td>IC1/2/3</td> <td>8,8 kuud (7,1-10,6)</td> <td>39% (32-46)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	pts-did	RECIST 1.1	kõik	2,7 kuud (2,1-4,2)	IC2/3	4,1 kuud (2,3-11,8)	IC1	2,1 kuud (2,1-5,4)	IC0	2,6 kuud (2,1-5,7)	pts-did	OS	12-kuu OS määr	kõik	15,9 kuud (10,4-NE)	57% (48-66)	IC2/3	12,3 kuud (6,0-NE)	52% (35-70)	IC0/1	19,1 kuud (9,8-NE)	59% (48-70)	pts-did	RECIST 1.1	imRECIST	kõik	2,1 kuud (2,1-2,1)	2,7 kuud (2,1-3,9)	IC2/3	2,1 kuud (2,1-4,1)	4,0 kuud (2,6-5,9)	IC1/2/3	2,1 kuud (2,1-2,1)	2,9 kuud (2,1-4,1)	pts-did	OS	12-kuu OS määr	kõik	7,9 kuud (6,6-9,3)	36% (30-41)	IC2/3	11,4 kuud (9,0-NE)	48% (38-58)	IC1/2/3	8,8 kuud (7,1-10,6)	39% (32-46)			
pts-did	RECIST 1.1																																																	
kõik	2,7 kuud (2,1-4,2)																																																	
IC2/3	4,1 kuud (2,3-11,8)																																																	
IC1	2,1 kuud (2,1-5,4)																																																	
IC0	2,6 kuud (2,1-5,7)																																																	
pts-did	OS	12-kuu OS määr																																																
kõik	15,9 kuud (10,4-NE)	57% (48-66)																																																
IC2/3	12,3 kuud (6,0-NE)	52% (35-70)																																																
IC0/1	19,1 kuud (9,8-NE)	59% (48-70)																																																
pts-did	RECIST 1.1	imRECIST																																																
kõik	2,1 kuud (2,1-2,1)	2,7 kuud (2,1-3,9)																																																
IC2/3	2,1 kuud (2,1-4,1)	4,0 kuud (2,6-5,9)																																																
IC1/2/3	2,1 kuud (2,1-2,1)	2,9 kuud (2,1-4,1)																																																
pts-did	OS	12-kuu OS määr																																																
kõik	7,9 kuud (6,6-9,3)	36% (30-41)																																																
IC2/3	11,4 kuud (9,0-NE)	48% (38-58)																																																
IC1/2/3	8,8 kuud (7,1-10,6)	39% (32-46)																																																

Keynote 052 (Pembrolizumab)

Ravivastuse kestus - mediaan kuudes : Ei ole saanud (vahemik 1,4+; 19,6+).

Ravivastuse kestus ≥ 6 kuud kõigist ravivastusega patsientidest 82%.

Aeg ravivastuseni

Mediaan kuudes 2,1 (vahemik 1,3; 9,0)

Progressioonivaba elulemus

Mediaan kuudes 2,3 (95% CI 2,1; 3,4)

6 kuu progressioonivaba elulemuse määr 34%

Üldine elulemus

Mediaan kuudes 11,0 (95% CI 10,0; 13,6)

6 kuu üldise elulemuse määr 67%

Keynote 045 (Pembrolizumab)

Üldine ravivastuse määr (täielik ja osaline ravivastus) oli 21% (95% UV 16-27) pembrolizumabi ja 11% (95% UV 8-16) keemiaravi grupis.

Uuringus demonstreeriti statistiliselt olulist ORR paranemist pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes keemiaraviga.

Ravivastuse kestuse mediaan ei olnud pembrolizumabi grupis 7.09.16 seisuga (teine vaheanalüüs, avaldatud artikkel¹) veel saanud (95% UV 1,6+ kuni 15.6+) ja oli 4,3 kuud keemiaravi grupis (95% UV 1,4+;15,4+).

CheckMate 275 (Nivolumab)

mPFS, hinnatuna sõltumatu komitee poolt, oli 2,0 kuud(95% CI 1.87-2.63; app p 10). 7 kuu jälgimisaja analüüsis oli mOS 8.74 kuud üldises patsientide populatsioonis (95% CI 6.05 to not reached)

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Atezolizumabiga: väsimus (30%), iiveldus (14%), isu langus (12%) ja sügelus (10%) Nivolumab: väsimus (15%), nahanähud (16%); endokrinopaatia (14%) Pembrolizumab – vt palun tabel allpool
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Atezolizumabiga: püreeksia (9%), diarröa (8%), nahalööve (7%), aralgia (7%), oksendamine (6%), düspnoe (3%), aneemia (3%), AST taseme tõus seerumis (3%), pneumoniit (2%), hüpotensioon (2%) hüpertensioon (1%) ja koliit (1%) Nivolumabiga: sügelus (9%), kõhulahtisus (7%), isu langus(8%), hüpotüreoidism (8%), iiveldus (7%), naha punetus (5%), preksia (6%), ateenia (4%), kopustoksilisus (3%), maksatoksilisus (2%), neerutoksilisus (1%) Keynote 045 uuringupublikatsioon ei too pembrolizumabi ohutust välja siin toodud kriteeriumi kohaselt (Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)). Samas uuringupublikatsioon toob välja immuunreaktsioonid (events of interest). Toome allpool olevas tabelis need ära.

Rasked kõrvaltoimed	<p>Atezolizumabiga: väsimus (2%); 1% isu langus, artralgia, düspnoe, aneemia, pneumoniit, hüpo- ja hüpertensioon, koliit ja AST taseme tõus seerumis</p> <p>Nivolumabiga: raskusaste 3 kõrvaltoimeid esines 16% ja aste 4 kõrvaltoimeid 1% patsientidest. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid on 3 patsiendil (1%)</p> <p>Pembrolizumab (Keynote 045)</p> <p>Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusastmed 3,4,5) esines pembrolizumabi grupis 15,0% ja keemiaravi grupis 49,4%.</p> <p>Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolizumabi grupis 1,5% (n=4) ja keemiaravi grupis 1,6% (n=4).</p>																																														
Võimalikud tüsistused																																															
	<p>Toome kõrvaltoimete profiili osas siinkohal näitlikult Keynote 045 andmed, kuna see oli III faasi võrdlusgrupiga uuring.</p> <p>Tabelis on toodud sagedasemate (esinevad $\geq 1/10$ patsiendist) kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine</p> <p>Pembrolizumab (Keynote 045)</p> <table border="1" data-bbox="544 891 1481 1536"> <thead> <tr> <th>Raviga seostatud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed)</th> <th>Pembrolizumab (n=266)</th> <th>Keemiaravi (n=255)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kihelus (pruritus)</td> <td>19,5%</td> <td>2,7%</td> </tr> <tr> <td>Väsimus</td> <td>13,9%</td> <td>27,8%</td> </tr> <tr> <td>Iiveldus</td> <td>10,9%</td> <td>24,3%</td> </tr> <tr> <td>Kõhulahtisus</td> <td>9,0%</td> <td>12,9%</td> </tr> <tr> <td>Söögiisu langus</td> <td>8,6%</td> <td>16,1%</td> </tr> <tr> <td>Asteenia</td> <td>5,6%</td> <td>14,1%</td> </tr> <tr> <td>Aneemia</td> <td>3,4%</td> <td>24,7%</td> </tr> <tr> <td>Kõhukinnisus</td> <td>2,3%</td> <td>20,4%</td> </tr> <tr> <td>Perifeerne sensoorne neuropaatia</td> <td>0</td> <td>11,0%</td> </tr> <tr> <td>Neutrofiilide arvu langus</td> <td>0,4%</td> <td>14,1%</td> </tr> <tr> <td>Perifeerne neutropaatia</td> <td>0,4%</td> <td>10,6%</td> </tr> <tr> <td>Neutropeenia</td> <td>0</td> <td>15,3%</td> </tr> <tr> <td>Alopeetsia</td> <td>0</td> <td>37,6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumabi grupis 60,9% ja keemiaravi grupis 90,2%.</p> <p>Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 5,6% patsientidest pembrolizumabi grupis ning 11,0% patsientidest keemiaravi grupis.</p> <p>Pembrolizumab (Keynote 045)</p> <p>Uuringupublikatsioon ei too välja siin toodud kriteeriumi kohaselt (Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)).</p> <p>Samas uuringupublikatsioon toob välja immuunreaktsioonid (events of interest). Toome all tabelis need ära.</p> <table border="1" data-bbox="544 1973 1481 2011"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoimed</th> <th>–</th> <th>Pembrolizumab</th> <th>Keemiaravi</th> </tr> </thead> </table>	Raviga seostatud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab (n=266)	Keemiaravi (n=255)	Kihelus (pruritus)	19,5%	2,7%	Väsimus	13,9%	27,8%	Iiveldus	10,9%	24,3%	Kõhulahtisus	9,0%	12,9%	Söögiisu langus	8,6%	16,1%	Asteenia	5,6%	14,1%	Aneemia	3,4%	24,7%	Kõhukinnisus	2,3%	20,4%	Perifeerne sensoorne neuropaatia	0	11,0%	Neutrofiilide arvu langus	0,4%	14,1%	Perifeerne neutropaatia	0,4%	10,6%	Neutropeenia	0	15,3%	Alopeetsia	0	37,6%	Kõrvaltoimed	–	Pembrolizumab	Keemiaravi
Raviga seostatud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab (n=266)	Keemiaravi (n=255)																																													
Kihelus (pruritus)	19,5%	2,7%																																													
Väsimus	13,9%	27,8%																																													
Iiveldus	10,9%	24,3%																																													
Kõhulahtisus	9,0%	12,9%																																													
Söögiisu langus	8,6%	16,1%																																													
Asteenia	5,6%	14,1%																																													
Aneemia	3,4%	24,7%																																													
Kõhukinnisus	2,3%	20,4%																																													
Perifeerne sensoorne neuropaatia	0	11,0%																																													
Neutrofiilide arvu langus	0,4%	14,1%																																													
Perifeerne neutropaatia	0,4%	10,6%																																													
Neutropeenia	0	15,3%																																													
Alopeetsia	0	37,6%																																													
Kõrvaltoimed	–	Pembrolizumab	Keemiaravi																																												

immuunreaktsioonid (kõik raskusastmed)	(n=266)	(n=255)
kõik kokku	16,9%	7,5%
Hüpotüreosis	6,4%	1,2%
Hüpertüreosis	3,8%	0,4%
Pneumoniit	4,1%	0,4%
Koliit	2,3%	0,4%
infusioonireaktsioonid	0,8%	3,8%
Nefriit	0,8%	0%
rasked nahareaktsioonid	0,8%	1,2%
Türeoidiit	0,8%	0%
Adrenaalne puudulikus (Adrenal insufficiency)	0,4%	0%
Müosiit	0%	0,4%

Tabelis on toodud kõikide raskusastmetega immuunreaktsioonide (Events of interest) kõrvaltoimete esinemine.

Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolizumabi grupis 4,5% ning keemiaravi grupis 1,6%.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

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.

Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), vajadusel hüdrokortisooni sisaldavat salvi ning rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.

Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone:

- 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.
- 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.

Immuunravi kõrvaltoimete käsitlemiseks on olemas ESMO poolt väljatöötatud juhised (www.esmo.org)

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.

Pembrolizumab, atezolizumab ja nivolumab - taotletud näidustus on heaks kiidetud FDA (U.S. Food and Drug Administration) ja EMA (European Medicines Agency) poolt.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) on põievähi ravijuhendi 2017. aasta versioonis soovitatakse:

pembrolizumabi monoterapiat

- 1.ravirea näidustusel lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi, soovitusetase 2A.
- 2.ravirea näidustusel lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud platiinat sisaldavat keemiaravi tugevaima võimaliku soovitusetasega (category 1).

Atezolizumab ja nivolumab monoterapiat soovitatakse tasemega 2A .

Spieß PE et al. 1. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Oct;15(10):1240-1267.

Bladder Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

DOI: 10.6004/jnccn.2017.0156

PMID: 28982750 (10)

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 <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. kusepõie ja kuseteede kasvaja keemiaravi	351R <ul style="list-style-type: none">• gemcitabine + cisplatin: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendile ei ole näidustatud ravi M-VAC skeemi järgi; osakaal 0,9• M-VAC: cisplatin + doxorubicine + vinblastine + metotrexat: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendi seisund võimaldab läbi viia toksilisemat	315R raames äratoodud alternatiivsed raviskeemid on rakendatavad patsientidele, kellele on sobiv platiinapõhine tsütostaatiline ravi esmavaliku raviviisina.

		keemiaravi; osakaal 0,1	
2.			
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><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></p>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
EAU (European Association of Urology) http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic	2017	<u>Esmavaliku ravi heas üldseisundis pts-dele:</u> <ul style="list-style-type: none"> • tsisplatiinil põhinev keemiaravi kombinatsioon: <ul style="list-style-type: none"> * gemcitabine+cisplatin, * M-VAC – methotrexate+vinblastine+adriamycin+cisplatin) * HD MVAC – kõrgdoosis methotrexate+vinblastine+adriamycin+cisplatin, või * PCG – paclitaxel+cisplatin+gemcitabine 	<i>level of evidence – 1b recommendation – A</i>
		<u>Esmavaliku ravi pts-dele, kellele tsisplatiin ei sobi:</u> Standardravi puudub! <ul style="list-style-type: none"> • keemiaravi monteraapiana, või • karboplatiinil põhinev keemiaravi kombinatsioon (gemcitabin+carboplatin) 	<i>level of evidence – 2a recommendation – C</i>
		<u>Teine ravivalik:</u> <ul style="list-style-type: none"> • vinflunin, neile, kes on eelnevalt saanud plaatinal põhinevat keemiaravi kombinatsiooni • plaatina vaba keemiaravi kombinatsioon • atezolizumab 	<i>level of evidence – 1b recommendation – A*</i> (*kliiniline uuring vinfluniiniga ei näidanud statistiliselt olulist efektiivsuse paranemist võrreldes parima toetava raviga) <i>level of evidence – 2a</i> <i>level of evidence – 2a</i>
ESMO 2014 (Bellmunt, et al. <i>Ann Oncol</i> (2014) 25 (suppl 3): iii40-iii48)		<u>Esmavaliku ravi heas üldseisundis pts-le (ECOG PS 0-1):</u> <ul style="list-style-type: none"> • plaatinal põhinev keemiaravi 	IA

		<p>kombinatsioon (cisplatin+gemcitabin või MVAC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • paclitaxel+cisplatin+gemcitabin <p><u>Esmavaliku ravi pts-le, kellel tsiplatiin ei sobi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • carboplatin+gemcitabin • M-CAVI (methotrexat+ carboplatin+vinblastin) • taksaan või gemcitabin monoravina <p>Esmavaliku ravi pts-le, kelle ECOG PS on ≥ 2, puudub</p>	<p>IB</p> <p>IA</p>
		<p>Keemiaravi järgselt haiguse progressioon <12 kuu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vinflunin, taksaan või kliiniline uuring <p>Keemiaravi järgselt haiguse progressioon >12 kuu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. heas üldseisundis pts (ECOG PS 0-1): uuesti plaatina kombinatsioon 2. ECOG PS ≤ 2: kliiniline uuring või parim toetav ravi 	<p>IB</p>
<p>NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf</p>	<p>2017</p>	<p><u>Esmane ravivalik tsiplatiin-sobilikele pts-le:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcitabin+cisplatin • DDMVAC koos kasvufaktoriga <p><u>Esmane ravivalik pts-le, kes ei sobi tsiplatiinravile:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcitabin+carboplatin • atezolizumab • pembrolizumab <p><i>alternatiivsed ravivalikud:</i> gemcitabin, gemcitabin+ paclitaxel või isofosfamid+ doxorubicin+gemcitabin</p> <p><u>Teine ravivalik – standardravi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab • atezolizumab • nivolumab • durvalumab • avelumab • taksaan • gemcitabin 	<p>category 1</p> <p>category 1</p> <p>category 2A</p> <p>category 2A</p> <p>category 2A</p> <p>category 1</p> <p>category 2A</p> <p>category 2A</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • pemetrexed <i>alternatiivsed ravivalikud: nab-paclitaxel, isofosfamiid, methorexat, isofosfamid+doxorubixin+gemcitabin, gemcitabin+paclitaxel, gemcitabin+cislatin või DDMVAC</i>	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisesest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p> <p>Viimase 40 aasta jooksul pole kaugelearenenud põievähi süsteemravis midagi muutunud. Atezolizumab on tõestanud oma efektiivsust ja ohutust kliinilistes uuringutes enam kui 800 kaugelearenenud põievähiga patsiendil. Atezolizumabiga saavutatakse pikk ja kestav ravivastus, mis on kliiniliselt oluline nii patsiendile kui raviarstile. Atezolizumab on alternatiivne ravivõimalus patsientidele, kellel siiani puudus standardravi – tsisplatiin-sobimatud esimese rea ja keemiaravi järgselt progresseerunud teise rea patsiendid.</p> <p>IMvigor-210 uuringus saavutati <u>tsisplatiin-sobimatutel patsientidel</u> (esimene ravirida, kohort 1) atezolizumabiga väga hea kliiniline efektiivsus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • üldelulemus OS 15,9 kuud, võrdluseks keemiaraviga (gemcitabin+carboplatin) kombinatsiooniga varasem tulemus vaid 9,3 kuud (<i>De Santis, J Clin Oncol 2012</i>). • 1-aasta üldelulemuse määr 57% • 9% patsientidest saavutas täieliku ravivastuse <p>Varasemalt pole see patsientide grupp olemasoleva raviga saavutanud nii häid tulemusi ega täielikku ravivastust.</p> <p><u>Teises ravireas</u> (kohort 2) saavutati atezolizumabiga väga hea ravivastuse määr:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kogu uuringu populatsioonis (ITT) – 15% • PD-L1 positiivsetel (IC2/3) patsientidel – 27% <p>Saavutatud ravivastus kestis pikalt, k.a. halvema prognoosiga patsientidel. Üldelulemuse mediaan kogu uuringupopulatsioonis oli 7,9 kuud, sh IC2/3 alarühmas 11,4 kuud. 12 kuu möödudes ravi algusest oli 36% patsientidest elus, IC2/3 sub-grupis 48%.</p> <p>Parimad tulemused ravivastuse ja üldelulemuse osas saavutati PD-L1-positiivsete (IC2/3) patsientide alarühmas. Muude efektiivsusnäitajate osas ei olnud PD-L1 ekspressioon prognostiline.</p> <p>IMvigor-210 uuringu <i>post hoc</i> analüüsist selgus, et patsientide grupp, kes said atezolizumabi teises ravireas ja jätkasid sellega kuni kliinilise kasu lõppemiseni, saavutasid pika progressioonijärgse üldelulemuse (mediaan >14 kuu). Need patsiendid olid heas üldseisundis (ECOG 0), neil puudusid vistseraalsed metastaasid ja ravi alguses olid hea prognoosiga.</p> <p>Kogu uuringu populatsioonis (ITT) oli progressioonijärgne üldelulemus 8,4 kuud. Patsientidel, kes saavutasid eelnevalt täis- või osalise ravivastuse, oli progressioonijärgne üldelulemus 10,3 kuud. Patsiendid, kes progressioonijärgselt atezolizumabi ei saanud, saavutasid progressioonijärgse elulemuse mediaani 6,8 kuud ja need, kes said parimat toetavat ravi vaid 1,2 kuud.</p> <p>IMvigor-211 uuringu tulemused on kooskõlas eelnevate uuringute – PCD4989g (I-faasi uuring) ja IMvigor-210 andmetega. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldelulemus (OS) eeldefineeritud PD-L1-positiivsete (IC2/3) alarühmas. Uuring ei näidanud nendel patsientidel statistiliselt paremat üldelulemust kui kontrollrühmas. Siin on mitmeid põhjuseid:</p>		

- PD-L1-positiivsed patsiendid said parema üldelulemuse tulemuse ka keemiaraviga. Uuringu disain ei võtnud arvesse asjaolu, et PD-L1-positiivsus omab prognostilist toimet
- kontrollrühma patsientidest 77% said vinflunini ja üldelulemuse tulemused selle ravimiga olid oodatust paremad (varasem OS vinfluniniga 6,9 kuud, IMvigor-211 uuringus 8,6 kuud)

Atezolizumabiga saavutati uuringu üldpopulatsioonis (ITT) märkimisväärne kliiniline tulemus võrreldes keemiaraviga üldelulemuse, 12- kuu üldelulemuse määra ja ravivastuse kestvuse osas:

- OS HR=0,85 (95%CI: 0,73-0,99);
- 12-kuu OS 39% vs 32%
- DoR 21,7 vs 7,4 kuud

Patsiendid, kes reageerisid atezolizumabile, said pika ja kestva ravivastuse nii uuringu üldpopulatsioonis (ITT) kui PD-L1-positiivsete (IC2/3) alarühmas:

	ORR		DoR	
	atezolizumab	keemia	atezolizumab	keemia
ITT	62,9%	21%	21,7 kuud	7,4 kuud
PD-L1+ (IC2/3)	61,5%	20%	15,9 kuud	8,3 kuud

Pikk ravivastus (eanm kui 12 kuud) saavutati atezolizumabiga 16% ja keemiaraviga 6% patsientidest.

Nii IMvigor-210 kui -211 uuringu saavutati teises ravireas sarnane 12-kuu üldelulemus määr- 36% ja 39%; kõigis alarühmades saavutati pikk ja kestev ravivastu ning ohutusprofiil oli sarnane.

Atezolizumabil on põievähi ravis parem kasu-riski suhe kui keemiaravil. Atezolizumabi kasutus uuringus oli mitmeid kordi pikem kui keemiaravi kasutus. Kui ravimit kasutatakse pikalt, peab ka taluvus hea olema. Atezolizumab on hästi talutav, enamus ravist tingitud kõrvaltoimeid olid 1.-2. raskusastmega ja glükokortikoidraviga juhitud. Atezolizumabiga esines 3.-4. astme kõrvaltoimeid vähem kui keemiaraviga (20% vs 43%). Ravi katkestamist immuunravist tingitud kõrvaltoimete tõttu esines alla 1%. Atezolizumabiga püsis patsientide elukvaliteet pikemalt muutusteta ja esines vähem väsimust.

Parem üldelulemuse tulemus saavutatakse atezolizumabi kui seda kasutatakse varasemates raviridades.

Pembrolizumab

Keynote 052 uuring oli võrdlusgrupita faas 2 uuring, tingituna asjaolust, et patsientidele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldavad esmavaliku skeemid, on tõenduspõhised raviskeemid äärmiselt piiratud (praktiliselt puuduvad).

Efekttiivsus võrreldes alternatiiviga:

Pembrolizumab (Keynote 052)

Esmased tulemusnäitajad :

Üldise ravivastuse määr 29% (95% CI 25; 34)

Haiguse üle kontrolli saavutamise määr† 47%

Täielik ravivastus 7%

Osaline ravivastus 22%

Stabiilne haigus 18%

Kõrvaltoimed võrreldes alternatiiviga:

Vt. Palun ülal- alajaotus 4.3.1

Pembrolizumab (Keynote 045)

Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumabi grupis 60,9% ja keemiaravi grupis 90,2%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 5,6% patsientidest pembrolizumabi grupis ning 11,0% patsientidest keemiaravi grupis. Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolizumabi grupis 4,5% ning keemiaravi grupis 1,6%.

Monoteraapiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud platiinat sisaldavat keemiaravi

Pembrolizumab

Pembrolizumab osas - taotluse aluseks olevas uuringus⁶ on pembrolizumabi monoteraapiat võrreldud keemiaraviga. Pembrolizumabi monoteraapia on võrreldes keemiaraviga sellel haigete grupil üldist elulemust suurendav.

Ravist tingitud kõrvaltoimeid (kõik raskusastmed) esineb üldiselt pembrolizumabi saanud haigetel vähem, kuid samas esineb sellele ravimiklassile (immuunkontrollpunkti inhibiitorid) omaseid spetsiifilisi kõrvaltoimeid (immuunreaktsioone) rohkem (vt lisaks 4.3.1). 3,4,5 raskusastmega kõrvaltoimeid esineb pembrolizumabi saanud haigetel võrreldes keemiaraviga vähem.

Efektiivsus võrreldes alternatiiviga:

Pembrolizumab (Keynote 045)

Esmased tulemusnäitajad :

Üldelulemus (OS) pembrolizumab grupis oli statistiliselt oluliselt suurem kui keemiaravi grupis. Suremuse riskitiheduste suhe (hazard ratio death) oli 0,73 (95% usaldusvahemik (CI) 0,59 - 0,91; P = 0,002)

Üldelulemuse mediaan oli 10,3 kuud (95% CI 8,0-11,8) pembrolizumabi grupis ning 7,4 kuud (95% UV 6,1-8,3 kuud) keemiaravi grupis.

Hinnatud 12 kuu üldelulemuse määr pembrolizumaab grupis oli 43,9% (95% CI, 37,8 - 49,9) ja keemiaravi grupis 30,7% (95% CI, 25,0 - 36,7).

Pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses puudusid statistiliselt olulised PFS erinevused.

Pembrolizumab vs keemiaravi PFS riskitiheduste suhe oli 0,98 (95% CI, 0,81 - 1,19).

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 2,1 kuud (95% CI, 2,0-2,2) pembrolizumabi grupis ning 3,3 kuud (95% CI 2,3-3,5 kuud) keemiaravi grupis.

Kõrvaltoimed võrreldes alternatiiviga:

Pembrolizumab (Keynote 045)

Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumabi grupis 60,9% ja keemiaravi grupis 90,2%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 5,6% patsientidest pembrolizumabi grupis ning 11,0% patsientidest keemiaravi grupis. Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolizumabi grupis 4,5% ning keemiaravi grupis 1,6%. Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusastmed 3,4,5) esines pembrolizumabi grupis 15,0% ja keemiaravi grupis 49,4%.

Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolizumabi grupis 1,5% (n=4) ja keemiaravi grupis 1,6% (n=4).

Nivolumab (CheckMate 275)

Tuginedes II faasi ilma kontroll-grupita kliinilisele uuringule CheckMate 275 , saavutav nivolumab kiirendatud FDA registratsiooni uroteliaalse vähi II raviliini näidustusega (metastaatiline või lokaalselt levinud inoperaabelne uroteliaalne vähk, mis on progresseerunud platinapõhise tsütostaatilise ravi foonil).

Nivolumab ravi on aktsepteeritava toksilisuse profiiliga ning kliiniliselt efektiivne ravi II liini ravivalikuna.

Peamine tulemusnäitaja CheckMate 275 (8) uuringus oli objektiivne ravivastus hinnatuna RECIST vers 1.1 alusel, mis kinnitati sõltumatu komitee hinnanguga. Kinnitatud ravivastus saavutati 19,6% kogu uuringupopulatsioonist ning 28,4 % patsientidest, kelle tuumorikoe PD-L1 ekspressioon oli suurem/võrdne 5%-ga.

mDOR pole saavutatud 7 jälgimiskuu lõpuks,

mPFS 2.0 kuud

mOS 8,7 kuud

¾ astme ravist tingitud kõrvalnähtusid kokku 18%

Nivolumabi efektiivsus ning soodne ohutuse profiil on tõestust leidnud ka uuringus CheckMate 032 (9), olenemata PD-L1 ekspressiooni tasemest tuumorkoes.

I-II faasi uuringus osales kokku 78 patsienti. Üldine ravivastus oli 24% (26% Pd-L1 < 1% ning 24% Pd-L1 võrdne/üle 1%).

mDOR 9,4 kuud

mPFS 2,8 kuud (5.5 kuud PD-L1 ≥ 1%)

mOS 9,7 kuud (16,2 kuud PD-L1 ≥ 1%)

3-4 astme ravist tulenevaid kõrvaltoimeid kokku 22%

EAU ja NCCN ravijuhised soovivad kasutada atezolizumabi, pembrolizumabi kaugelearenenud põievähi ravis tsisplatiin-sobimatutel esimese ravivalikuna ja peale haiguse progressiooni teises ravireas ning nivolumabi peale haiguse progressiooni teises ravireas.

ESMO ravijuhised on publitseeritud aastal 2014, sellel ajal ei olnud ühtegi anti-PD-1/PD-L1 ravimit põievähi näidustusel EUs registreeritud ning seetõttu juhised immuunravi kasutust hetkel ei kajasta. ESMO ravijuhiste täiendust on oodata 2018.

Kuna atezolizumab, pembrolizumab ja nivolumab on efektiivsed ja ohutud nii PD-L1-positiivsete kui –negatiivsete patsientidel, pole vaja enne ravi ordineerimist määrata PD-L1 ekspressiooni.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

<p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus <i>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.</i></p>	
<p>Atesolizumabi, pembrolizumabi ja nivolumabi ravi on intravenoosne. Enne järgmist ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit ning ravivastust. Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärase ning mingeid erinõudeid ei kohaldu. Atesolizumabi manustatakse 1200mg iga kolme nädala järel, pembrolizumabi manustatakse 200 mg iga kolme nädala järel ning nivolumabi 3 mg/kg kohta iga 2 nädala järel.</p>	
<p>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</p>	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Taotletav teenus on ambulatoorne raviteenus, mida võivad osutada tervishoiuasutused, kes omavad ambulatoorse onkoloogilise raviteenuse osutamiseks vastavat tegevusluba. Vastavalt: Põhja-eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum, Ida- Tallinna Keskhaigla ning Pärnu Haigla koostöös Põhja-Eesti Regionaalhaiglaga.</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.</p>	<p>Tervishoiuteenus on ambulatoorne kui patsiendi poolsete faktorid ei nõua teenuse läbiviimist statsionaarses osakonnas (üldseisund, haigusest tulenevad vaevused)</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Onkoloogiline raviteenus</p>
<p>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></p>	<p>Puuduvad vastavasisulised tõenduspõhised andmed.</p>
<p>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></p>	
<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p>	

7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>
Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Immuunravi PD-1/ PD-L1 antikehaga osutatakse metastaatilise melanoomi diagnoosiga patsientidele ning alates 2017 jaanuarist ka metastaatilise neeruvähi heledarakulise alavormiga patsientidele.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Taotletava näidustusega ei ole Eestis teenust osutatud. Alates 2016 on PD-1/PD-L1 antikeha ravi rakendatud metastaatilise melanoomiga patsientidele
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud
8.6 Ravi tulemused Eestis	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1		
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 – arvestatud teenuse kordumine 3-nädalase intervalliga. Nivolumabiga tuleb teenuse kordumine arvestada 2-nädalase intervalliga

1. aasta	30	5	arvutustehe: 9.1*9.2.2 * 9.2.3 150
2. aasta	35	5,4	189
3. aasta	40	5,8	232
4. aasta	40	6	240

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

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

Immuunravi vajavate isikute arvu prognoosi aluseks on võetud Eesti Vähiregistri andmed ning Eesti Haigekassa 2016 raviarvetelt saadud koodi 351 R kasutus. Lisaks on teostatud päring PERH-i andmebaasi 2016 aastal IV staadiumiga ravil olnud haigete osakaalu kohta.

IV staadiumi osakaal diagnoositud patsientidest on umbes 20%, seega 2016 aastal 45 patsienti. Nendest ei sobi platiinapõhisele ravile umbes 50% ehk 22-23 patsienti, üldseisundi tõttu ravile sobivaid on nendest 15-17 patsienti.

Cisplatinile põhinevast I raviliinist progresseerunud patsientidest sobivad üldseisundi tõttu II liini raviks umbes 50%.

Lisaks lisanduvad haiguse progresseerumise tõttu patsiendid, kelle haigus on algselt olnud diagnoositud II-III staadiumis.

Eesti Haigekassa arвете alusel on PERH-s 2016 komplekskoodiga 351R ravi saanud patsientide arv olnud 77.

PERH-is ravil olnud C65-67 koodiga ravijuhitud on IV staadiumi haigete osakaal 20% (12- 15 patsienti), kes said raviks keemiaravi. Nende hulgas ka II liini ravi saanud patsiendid. Lisanduvad platiinapõhisele ravile mitte-sobivad patsiendid, kellel ravi alternatiiv tänasel hetkel puudub.

PERH-s ravitakse umbes 50% uroteliaalse vähiga patsientidest.

Seega võib aastaseks ravivajaduseks arvestada 40 patsienti kogu Eestis.

Ilmselt ei ole esimese aasta ravivajadus 40 patsienti, vaid vähem, jäädes 30 haige piirsesse.

Teisel aastal 35 ning alates kolmandast 40 patsienti aastas.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

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

Eesti Haigekassa omab täpsemat andmebaasi 2017 aasta raviarvetel kasutatud koodi 351R kasutuse kohta raviastutuste lõikes kui teenuse taotleja.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes

--	--	--

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 raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Kasvajavastase ravimi ordineerimise ja manustamise kood
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>	Teadaolevalt ei lisandu raviteenuseid uue teenuse kasutuselevõtmise järgselt. Raviefekti hindavad uuringud on ka praegu kehtiva koodi 351R raames rakendatavad.
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>	Osaliselt asendab koodi 351R kasutust (II raviliini mahu osas)
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?	Proгноositav uute ravijuhtude arv on 15-17 patsiendi ravijuhtude lisandumisega I raviliinis ning II raviliini haigete osakaalu mõningase suurenemisega (osaliselt kasutatakse II raviliinis hetkel tsütostaatilist ravi koodi 351R raames)
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>	Radioloogilised raviefekti hindavad uuringud 3-kuulise intervalliga ning ravieelsed vereanalüüsid. Premedikatsiooni või ravile järgnevat lisaravi patsiendid ei vaja.
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele),	Patsient vajab tsütostaatilise ravi järgselt profülaktiliselt antiemeetlist ravi.

soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Ei
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Palume pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimite müügilubade hoidjate poole:

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com (atezolizumab)

Kontaktandmed : andres.muursepp@merck.com (pembrolizumab)

Kontaktandmed: laur.saar@amicuspharma.eu (nivolumab)

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügilubade hoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁷, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Palume pöörduda majandusliku analüüsi küsimustes ravimite müügilubade hoidjate poole:

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com (atezolizumab)

Kontaktandmed : andres.muursepp@merck.com (pembrolizumab)

Kontaktandmed: laur.saar@amicuspharma.eu (nivolumab)

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

⁷ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>		Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>		Puudub
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>		Ei ole kohaldatav
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada 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. J. Rosenberg, J. Hoffman-Censits, T. Powles, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016.
2. A. Balar, M. Galsky, J. Rosenberg, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016
3. A. Necchi, R. W. Joseph, Y. Loriot, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Annals of Oncology*, 2017
4. T. Powles, Y. Loriot, I. Durán, et al. IMvigor211: A Phase III Randomized Study Examining Atezolizumab vs. Chemotherapy for Platinum-Treated Advanced Urothelial Carcinoma, EAS 2017, oral presentation
5. T. Powles, I. Durán, M. S van der Heijden, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2017
6. Bellmunt J et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683. Epub 2017 Feb 17. PubMed PMID: 28212060; PubMed Central PMCID: PMC5635424.
7. Balar AV et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1483-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. Epub 2017 Sep 26. PubMed PMID: 28967485.
8. Padmanee Sharma et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:312-22
9. Padmanee Sharma et al. Nivolumab monotherapy on recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicenter, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1590-98
10. Spiess PE et al. 1. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Oct;15(10):1240-1267. *Bladder Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0156 PMID: 28982750 <http://www.jnccn.org/content/15/10/1240.long>

Taotluse esitamise kuupäev	31.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst</i>	

"(allkirjastatud digitaalselt)".