

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoterapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa tn 2 // 4 // 6 // 8, Tartu, 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	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 <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Hetkel 218R metastaatilise kolorektaalvähi kemoterapiakuuri ravikompleks
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab monoterapiaplane mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega (mismatch repair deficient, dMMR) metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea raviks täiskasvanutele
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.

<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) ² <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) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁷
<p>2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus</p> <p><i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i></p> <p>Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus ja efektiivne raviskeem : Pembrolizumab monoteeraapiana mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega (mismatch repair deficient, dMMR) metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea raviks täiskasvanutele.</p> <p>Taotletud näidustuse ESMO MCBS skoor on 4⁴ s.t. kõrge. Uus ravi on haigete huvides.</p>

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>KEYTRUDA on monoteeraapiana näidustatud mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega (mismatch repair deficient, dMMR) metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea raviks täiskasvanutele.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p><i>C18-21 Kolorektaalvähk</i></p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p>	

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

MSI-H/dMMR esinemissagedus kolorektaalvähkide hulgas on järgmine: ligikaudu 20% I ja II staadiumi puhul, 12% III staadiumi puhul ja 4% -5% IV staadium levikuga kolorektaalvähkide puhul^{10,11,12,13}.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „colorectal cancer“ AND „pembrolizumab“, filtriks oli III-faasi avaldatud uuring.

Otsingu tulemusel leiti 1 publikatsioon (samuti taotluse viide 1).

1. André T, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):665-677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4. Epub 2021 Apr 1.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812497/#>

Käsitsi lisati sama, pembrolizumab taotletud näidustuse registreerimise aluseks olnud, uuringu Keynote 177 algne uuringuandmete publikatsioon, mis toodud PubMed-i otsingus ei kajastunud kuna selle kodeerimisel Pubmedis oli ekslikult kasutatud võtmesõna „Clinical Trial“ mitte „Clinical Trial, Phase III“.

2. André T, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264544/>

Samuti lisati käsitsi viide sama uuringu ASCO 2021 konverentsiettekandele, milles esitati pikema jälgimisajaga lõppanalüüsi andmed.

3. André T, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). Abstract #3500, ASCO 2021. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 3500).

https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3500

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Pembrolizumabi efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuringus KEYNOTE-177 patsientidel, kellel oli eelnevalt ravimata metastaatiline MSI-H või dMMR CRC. MSI või MMR kasvaja staatus määrati lokaalselt, kasutades vastavalt kas polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) või IHC-d. Autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajava meditsiiniline seisundiga patsiendid loeti uuringusse sobimatuks.</p> <p>Kokku kaasati uuringusse 307 patsienti, kes randomiseeriti saama pembrolizumabi (n = 153) või kemoterapiat (n = 154).</p> <p>Nende patsientide omadused uuringu alustamisel olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik: 24 kuni 93), 47% vanuses 65 aastat või vanemad; 50% mehed; 75% euroopiidest rassist ja 16% asiaadid; ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1 vastavalt 52% ja 48% patsientidest. Mutatsiooni staatus: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. 143-st kemoterapiat saanud patsiendist said 56% mFOLFOX6 ravi koos bevatsizumabi või tsetuksimabiga või ilma ning 44% said FOLFIRI ravi koos bevatsizumabi või tsetuksimabiga või ilma.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Uurija otsuse alusel üks järgmistest kemoterapia raviskeemidest, mida manustati intravenoosselt iga 2 nädala järel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mFOLFOX6 (oksaliplatiin, leukovoriin ja FU) või mFOLFOX6 kombinatsioonis kas bevatsizumabi või tsetuksimabiga: oksaliplatiin 85 mg/m², leukovoriin 400 mg/m² (või levoleukovoriin 200 mg/m²) ja FU 400 mg/m² boolus 1. päeval, edasi FU 2400 mg/m² 46...48 tunni jooksul. Bevatsizumab 5 mg/kg kehakaalu kohta 1. päeval või tsetuksimab 400 mg/m² esimese infusiooni ajal ja edaspidi 250 mg/m² igal nädalal. • FOLFIRI (irinotekaan, leukovoriin ja FU) või FOLFIRI kombinatsioonis kas bevatsizumabi või tsetuksimabiga: irinotekaan 180 mg/m², leukovoriin 400 mg/m² (või levoleukovoriin 200 mg/m²) ja FU 400 mg/m² boolus 1. päeval, edasi FU 2400 mg/m² 46...48 tunni jooksul. Bevatsizumab 5 mg/kg kehakaalu kohta 1. päeval või tsetuksimab 400 mg/m² esimese infusiooni ajal ja edaspidi 250 mg/m² igal nädalal.
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu Keynote 177 publikatsiooni² kohaselt oli teise vaheanalüüsi (andmete jälgimisaja lõpp 19.veebruar 2020) mediaan jälgimisajaks 32,4 kuud.</p>

	Uuringu Keynote 177 lõppanalüüs ³ toimus 12 kuud peale teist vaheanalüüsi ja selle mediaan jälgimisajaks oli 44,4-44,5 kuud.						
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel ja üldine elulemus (OS).						
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>1. progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel</p> <p>Põhinedes uuringu Keynote-177 publikatsioonis² toodud teise vaheanalüüsi andmetele oli progressioonivaba elulemuse riskitiheduse suhe 0,60 (95% CI 0,45; 0,80; p-väärtus=0,0002). See tähendab, et pembrolizumab patsientide haiguse progressiooni risk väiksem 40% võrreldes keemiaraviga.</p> <p>Progressioonivaba elulemuse mediaan oli pembrolizumab grupis 16,5 kuud ja keemiaravi grupis 8,2 kuud. Viitame graafiku platoole – ligikaudu 40% pembrolizumabi haru haigetest on progressioonivabad 40 kuud peale ravi algust versus 10% keemiaravi haru haigetest.</p> <div data-bbox="571 922 1477 1559" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: right;">Hazard ratio for progression or death, 0.60 (95% CI, 0.45–0.80) P=0.0002</p> <p style="text-align: right;">Pembrolizumab Chemotherapy</p> <p style="text-align: center;">Months</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. at Risk</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>153 96 77 72 64 60 55 37 20 7 5 0 0</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>154 100 68 43 33 22 18 11 4 3 0 0 0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Figure 1. Progression-free Survival in Patients with MSI-H–dMMR Metastatic Colorectal Cancer.</p> <p>Shown are Kaplan–Meier estimates of progression-free survival among patients with microsatellite-instability–high (MSI-H) or mismatch-repair–deficient (dMMR) colorectal cancer. The analysis was performed in the intention-to-treat population. Tick marks represent data censored at the time of the last imaging assessment. Progression-free survival was assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, by independent central reviewers who were unaware of the group assignments. The P value shown met the prespecified statistical criterion (P=0.0117) for superiority of pembrolizumab over chemotherapy.</p>	No. at Risk		Pembrolizumab	153 96 77 72 64 60 55 37 20 7 5 0 0	Chemotherapy	154 100 68 43 33 22 18 11 4 3 0 0 0
No. at Risk							
Pembrolizumab	153 96 77 72 64 60 55 37 20 7 5 0 0						
Chemotherapy	154 100 68 43 33 22 18 11 4 3 0 0 0						

	<p>2. Üldelulemus</p> <p>Põhinedes uuringu Keynote-177 lõppanalüüsile³ oli üldelulemuse riskitiheduse suhe 0,74 (95% CI 0,53; 0,1,03; p-väärtus=0,0359), millega demonstreeriti trendi elulemuse paranemiseks, mis aga ei saavutanud statistiliselt olulist paranemist.</p> <p>Autorid toovad lõppanalüüsi järelduste all välja, et statistiliselt olulist paranemist ei saavutatud tõenäoliselt selle tõttu, et kontrollgrupis oli teises ravireas kõrge anti-PD1/PD-L1 ravimite kasutamise määr 60% (total crossover rate of 60%).</p> <p>See on oluline, kuna Eestis ja Euroopa Liidus ei ole anti-PD1/PD-L1 ravimid MSI-H/dMMR kolorektaalvähi teises ravireas taotluse veel tänaseni registreeritud.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teisesed tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>3. Objektiivne ravivastuse määr (ORR)</p> <p>Uuringu Keynote-177 publikatsioonis² toodud teise vaheanalüüsi andmetele kohaselt oli objektiivne ravivastuse määr pembrolizumab grupis 44% (sh. täieliku ravivastuse määr 11%, osalise ravivastuse määr 33%) ja kemoteraapia grupis 33% (sh. täieliku ravivastuse määr 4%, osalise ravivastuse määr 29%).</p> <p>Uuringu Keynote-177 lõppanalüüsi³ andmete kohaselt (12 kuud täiendavat jälgimisaega võrrelduna IA2-ga) suurenes vähesel määral täiendavalt objektiivne ravivastuse määr pembrolizumab grupis 45%-le (sh. täieliku ravivastuse määr 13%, osalise ravivastuse määr 32%) ja jäi samaks kemoteraapia grupis 33% (sh. täieliku ravivastuse määr 4%, osalise ravivastuse määr 29%).</p> <p>3. Ravivastuse kestus</p> <p>Uuringu Keynote-177 publikatsioonis² toodud teise vaheanalüüsi andmetele kohaselt</p> <ul style="list-style-type: none"> • ei oldud veel pembrolizumab grupis saavutatud ravivastuse kestvuse mediaani (vahemik 2,3+ kuni 41,4 kuud); • kemoteraapia grupis oli ravivastuse kestvuse mediaan 10,6 kuud (vahemik 2,8 kuni 37,5 kuud). <p>Uuringu Keynote-177 lõppanalüüsi³ andmete kohaselt (12 kuud täiendavat jälgimisaega võrrelduna IA2-ga)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ei oldud ikka veel pembrolizumab grupis saavutatud

	<p>ravivastuse kestvuse mediaani (vahemik 2,3+ kuni 51,3 kuud);</p> <ul style="list-style-type: none"> • kemoterapia grupis oli ravivastuse kestvuse mediaan 10,6 kuud (vahemik 2,8 kuni 48,3 kuud).
--	---

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 (≥1/10)	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte⁶ kohaselt:</p> <p>Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoterapia ohutust hinnatud 6185-l kaugelearenenud melanoomi, resetseeritud III staadiumi melanoomi (adjuvantravi), NSCLC, cHL, uroteliaalse kartsinoomiga, HNSCC või CRC patsiendil nelja annuse (2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 200 mg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel) korral. Allolevas tabelis on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil kogutud teatistel, sõltumata uurija hinnangust nende põhjuslikule seosele. Selles patsiendipopulatsioonis oli jälgimisperioodi mediaan 7,6 kuud (vahemikus 1 päev kuni 47 kuud) ja pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (32%), iiveldus (21%) ja kõhulahtisus (21%).</p> <p>Enamik monoterapia korral teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4).</p> <p>Allolevas tabelis on loetletud kliinilistes uuringutes pembrolizumabi kasutamisel monoterapiana või kombinatsioonis kemoterapiaga või teiste kasvaja ravimitega esinenud või pembrolizumabi turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed.</p> <p>Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab monoterapiana ja koos keemiaraviga ravitud patsientidel* tabelina:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Monoterapia</th> <th>Kombinatsioonis kemoterapiaga (ei ole kohaldatav antud monoterapia taotluse kontekstis)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Infektsioonid ja infestatsioonid</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td></td> <td>pneumoonia</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>pneumoonia</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Vere ja lümfisüsteemi häired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>aneemia</td> <td>neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia</td> <td>febriilne neutropeenia, lümfopeenia</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Immuunsüsteemi häired</td> </tr> </tbody> </table>		Monoterapia	Kombinatsioonis kemoterapiaga (ei ole kohaldatav antud monoterapia taotluse kontekstis)	Infektsioonid ja infestatsioonid			Väga sage		pneumoonia	Sage	pneumoonia		Vere ja lümfisüsteemi häired			Väga sage	aneemia	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia	Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia	febriilne neutropeenia, lümfopeenia	Immuunsüsteemi häired		
	Monoterapia	Kombinatsioonis kemoterapiaga (ei ole kohaldatav antud monoterapia taotluse kontekstis)																							
Infektsioonid ja infestatsioonid																									
Väga sage		pneumoonia																							
Sage	pneumoonia																								
Vere ja lümfisüsteemi häired																									
Väga sage	aneemia	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia																							
Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia	febriilne neutropeenia, lümfopeenia																							
Immuunsüsteemi häired																									

Sage	infusioonireaktsioon ^a	infusioonireaktsioon ^a
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage	hüpotüreoos ^b	hüpotüreoos
Sage	hüpertüreoos, türeoidiit ^c	hüpertüreoos ^d
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	söögiisu vähenemine	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine
Sage	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia	hüponatreemia, hüpokaltseemia
Psühhiaatrilised häired		
Väga sage		unetus
Sage	unetus	
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	peavalu	perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus
Sage	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia	letargia, düsgeusia
Silma kahjustused		
Sage	silmade kuivus	silmade kuivus
Aeg-ajalt	uveiit ^m	
Südame häired		
Sage	südamearütmia [†] (kaasa arvatud kodade virvendus)	südamearütmia [†] (kaasa arvatud kodade virvendus)
Vaskulaarsed häired		
Väga sage		
Sage	hüpertensioon	hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	düspnoe, köha	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit ^p	pneumoniit ^p
Seedetrakti häired		
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu ^q , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ^q , kõhukinnisus
Sage	koliit ^r , suu kuivus	koliit ^r , suu kuivus, gastriit
Maksa ja sapiteede häired		
Sage		hepatiit ⁿ
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	lööve ^v , kihelus ^w	alopeetsia, lööve ^v , kihelus ^w
Sage	rasked nahareaktsioonid ^x , erüteem, dermatiit, kuiv nahk, vitiliigo ^y , ekseem, alopeetsia, akneformne dermatiit	rasked nahareaktsioonid ^x , erüteem, dermatiit, kuiv nahk
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	lihaste ja luustiku valu ^{aa} , liigesevalu	lihaste ja luustiku valu ^{aa} , liigesevalu
Sage	valu jäsemetes, müosiit ^{bb} , artriit ^{cc}	müosiit ^{bb} , valu jäsemetes, artriit ^{cc}
Neerude ja kuseteede häired		
Sage		äge neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		

	Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem ^{ff} , pürektsia	väsimus, jõuetus, pürektsia, ödeem ^{ff}
	Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad	gripitaoline haigus, külmavärinad
	Uuringud		
	Väga sage		alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine
		aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	hüperkaltseemia, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, 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.		
Rasked kõrvaltoimed	Uuringu Keynote 177 publikatsiooni ² alusel : Grade 3 või raskemaid kõrvaltoimeid esines <ul style="list-style-type: none"> • 56% patsientidel pembrolizumab grupis ja • 78% patsientidel kemoterapia grupis. Raviga seostatud, grade Grade 3 või raskemaid kõrvaltoimeid esines <ul style="list-style-type: none"> • 22% patsientidel pembrolizumab grupis ja • 66% patsientidel kemoterapia grupis, sealhulgas üks surm. 		
Võimalikud tüsistused			
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>			
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.			
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.

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.

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 ⁶.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Pole kohaldatav.

5. Tõendus põhisisu võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine 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. Tervishoiuteenused (ravimiteenused)	218R Metastaatilise kolorektaalvähi kemoterapiakuur	Uuringu Keynote 177 kontrollgrupis kasutatud kemoterapiaskeemid mFOLFOX või FOLFIRI +-bevatsizumab või EGFR inhibiitor on Eestis kättesaadavad (läbi 218R koodi). Tootja on samuti täiendavalt täpsustanud, et ka uuringus kontrollgrupis kasutati valdavalt (89%) raviskeeme mFOLFOX +-bevatsizumab või FOLFIRI +-bevatsizumab.
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud

ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovitus aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. NCCN 3.2021 ⁵	2021	pembrolizumab		Eelistatud, 2A
		kemoterapia		
2. ESMO juhise ei ole uuendatud	2014	Märkus – ESMO hindab MCBS skoori sagedamini kui uuendatakse juhiseid. Taotletud näidustuse ESMO MCBS skoor on 4 ⁴ s.t. kõrge.		
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumise juhtude 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>Põhinedes uuringu Keynote-177 publikatsioonis² toodud teise vaheanalüüsi andmetele oli progressioonivaba elulemuse riskitiheduse suhe 0,60 (95% CI 0,45; 0,80; p-väärtus=0,0002). See tähendab, et pembrolizumab patsientide haiguse progressiooni risk väiksem 40% võrreldes keemiaraviga. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli pembrolizumab grupis 16,5 kuud ja keemiaravi grupis 8,2 kuud.</p> <p>Põhinedes uuringu Keynote-177 lõppanalüüsile³ oli üldelulemuse riskitiheduse suhe 0,74 (95% CI 0,53; 0,1,03; p-väärtus=0,0359), millega demonstreeriti trendi elulemuse paranemiseks, mis aga ei saavutanud statistiliselt olulist paranemist.</p> <p>Autorid toovad lõppanalüüsi järelduste all välja, et statistiliselt olulist paranemist ei saavutatud tõenäoliselt selle tõttu, et kontrollgrupis oli teises ravireas kõrge anti-PD1/PD-L1 ravimite kasutamise määr 60% (total crossover rate in ITT population of 60%). See on oluline, kuna Eestis ja Euroopa Liidus ei ole anti-PD1/PD-L1 ravimid MSI-H/dMMR kolorektaalvähi teises ravireas taotluse veel tänaseni registreeritud.</p> <p>Raviga seostatud, grade Grade 3 või raskemaid kõrvaltoimeid esines</p> <ul style="list-style-type: none"> • 22% patsientidel pembrolizumab grupis ja • 66% patsientidel kemoterapia grupis, sealhulgas üks surm. <p>Taotletud näidustuse ESMO MCBS skoor on 4⁴.</p> <p>Patsientide elukvaliteet oli uuringus Keynote 177 ette spetsifitseeritud uurimuslik tulemusnäitaja (exploratory endpoint). Patsientide elukvaliteedi tulemuste analüüsi¹ alusel demonstreeriti patsientide elukvaliteedi kliiniliselt olulist paranemist : 18 nädalal mõõdetud EORTC QLQ-C30 GHS/QOL paranemine pembrolizumab grupis 8.96 punkti võrra (95% usaldusvahemik 4,24-13,69, p=0,0002).</p>				

--

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>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).</p> <p>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.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Taotletav teenust võivad osutada tervishoiuasutused, kes omavad onkoloogilise raviteenuse osutamiseks vastavat tegevusluba: 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? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Tervishoiuteenus on peamiselt teostatav ambulatoorselt, kui patsiendi poolsete faktorid ei nõua teenuse läbiviimist statsionaarses osakonnas (üldseisund, haigusest tulenevad vaevused, logistilised põhjused).</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</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>	

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 <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>
Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus pembrolizumabiga on Eestis olemas teistel näidustusel.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Teenust on osutatud Vähiravifondi „Kingitud Elu“ rahalisel toel.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Täpsed andmed puuduvad.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum, Ida-Tallinna Keskhaigla (Vähiravifondi „Kingitud Elu“ rahalisel toel.)
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Pole kohaldatav
8.6 Ravi tulemused Eestis	Täpne analüüs veel puudub

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Pembrolizumabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (ja kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi).	
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	16	Uuringupublikatsioonis ² on toodud pembrolizumab mediaan ravikestvus 11,1 kuud (48,23 nädalat / 16,1	Usume, et EHK lihtsustatud eelarvemõju hindamisel alustavad

		kolmenädalast ravitsükli)	kõik patsiendid 1. jaanuar
			arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. (mediaan tsükli arvu arv 16,1)
2. aasta	16	Sama	Sama
3. aasta	16	Sama	Sama
4. aasta	16	Sama	Sama

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Kolorektaalvähi IV staadiumi puhul on MSI-H/dMMR esinemissageduseks umbes 4% kõigist kolorektaalvähkidest^{10,11,12,13}. Aastas haigestub kolorektaalvähki kokku 1000 inimest. Primaarselt kaugelearenenud ehk metastaatiline haigus (IV staadium) esineb Eestis ligikaudu 25% haigetest (250 patsienti) hilisem metastaseerumine ligikaudu 40% varasemalt ravitud haigetest II-III staadiumiga (400 patsienti) seega orienteeruvalt 18 patsiendil esineb MSI-H/dMMR kasvaja alavorm kellede huvides on immuunravim ravi sobilikud neist 80%.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

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

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	8
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	4
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	4

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>	<p>Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419</p> <p>Jämesoolevähi korral teatud osale patsientidest täna juba teostatakse MSI määramine kuna see on juhiste kohaselt prognostilise ning prediktivse väärtusega: Eestis on testimine olnud seni juhupõhine kuna immuunravi võimalused piiratud. Aastal 2021 teostatud MSI testimine hinnanguliselt 30% kolorektaalvähi juhtudel (PERH andmetel). Testimise maht on aasta-aastalt tõusnud.</p> <p>Taotluse rahuldamisel MSI määramise määr suureneks.</p>
--	--

	MSI määramiseks RT-PCRil baseerual meetodil kasutatakse teenuskoodi 66610 *3
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>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Jämesoolevähi korral teatud osale patsiendidest täna juba teostatakse MSI määramine, hinnanguliselt 30% (PERH 2021 andmetel)
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>	Asendaks 218R MSI-H/dMMR patsientide osas.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	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> . <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>	Ei
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (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
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud</i>	Täpsem teaduslik analüüs puudub. Kaudselt ning kogemuslikult hinnates omab positiivset mõju – haiguse üle parema kontrolli saavutamisega paraneb elukvaliteet, säilib töövõime.

<i>andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Andmed puuduvad

11. Kulud ja kulutõhusus		
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus <i>Esitada taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i>		
Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega. Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole: Andres Mürsepp, Merck Sharp & Dohme OÜ A.H,Tammsaare tee 47, Tallinn 11316 email: andres_muursepp@merck.com tel : 50 99 207		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte <i>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.</i>		
Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja</i>

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kätesaadav:

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

asutuse nimi		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?
UK NICE	2021	Jah, toodud tingimustega
Scottish Medicine Consortium	2021	Jah, toodud tingimustega
CADTH	2021	Jah, toodud tingimustega

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 <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>	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt 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>	Ebatõenäoline. Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine. Ravimi kasutamine haiguse progressiooni ja/või patsiendi üldseisundi halvenemisel ei ole näidustatud.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

1. Andre T, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):665-677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4. Epub 2021 Apr 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812497/#>
2. André T, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264544/>
3. André T, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). Abstract #3500, ASCO 2021. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 3500).
https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3500
4. ESMO scorecard for pembrolizumab in first-line treatment of metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in adults.
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-301-1>
5. NCCN Colon Cancer Guidelines 3.2021
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
6. Pembrolizumabi - kinnitatud tooteinfo
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
7. Scottish Medicine Consortium advice for pembrolizumab as a as monotherapy for the first-line treatment of metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in adults.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-cc-full-smc2375/>

8. UK NICE Technology Appraisal TA709 Guidance Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta709>
9. CADTH Reimbursement recommendation : pembrolizumab (Keytruda) for for the first-line treatment of metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in adults.
https://cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-07/PC0235%20Keytruda%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20revised_1.pdf
10. Battaglin, F., et al., Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. Clin Adv Hematol Oncol, 2018. 16(11): p. 735-745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543589/>
11. Koopman, M., et al., Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer, 2009. 100(2): p. 266-73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165197/>
12. Muller, C.I., et al., Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. Int J Colorectal Dis, 2008. 23(11): p. 1033-9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18594845/>
13. Venderbosch, S., et al., Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res, 2014. 20(20): p. 5322-30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139339/>
- 14.

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