

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	J.Sütiste tee 19
1.3 Taotleja telefoninumber	617 1792
1.4 Taotleja e-posti aadress	kersti.oselin@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kersti Oselin
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	617 1792
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	kersti.oselin@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>	265R (Kopsukasvajate kemoterapiakuur)
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Tervishoiuteenuse 265R täiendamine: Adjuvantravi atesolizumabiga varases staadiumis mitte-väikerakk kopsuvähiga patsientidele operatsiooni ja platinapõhise kemoterapia järgselt
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 type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" 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)	

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

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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Kõikidest kopsuvähi juhtudest on 85-90% histoloogiliselt mitte-väikerakk kopsuvähk (ingl k *non-small cell lung cancer*, NSCLC), millest keskmiselt ~33 % diagnoositi aastatel 2018-19 Eesti Vähiregistri andmetel varases staadiumis (I-IIIa). Varases staadiumis NSCLC standardraviks on kasvaja kirurgiline eemaldamine ([NCCN NSCLC guidelines vers. 5.2022](#)). Täielikult resetseeritud kasvajaga patsientidest teostatakse valdaval osal ka kasvaja kirurgilise eemaldamise järgne adjuvantravi, mis täna põhineb plaažinapõhistel raviskeemidel, mille tulemusel paraneb patsientide 5-aasta elulemus 4-5% ([Arriagada R, jt. NEJM 2004](#); [Pignon JP, jt. J Clin Oncol 2008](#)). Atesolizumab on esimene immuunravi (kontrollpunkti inhibiitor), mis on näidustatud NSCLC adjuvantravis plaažinapõhise ravi järgselt. Atesolizumabi lisamine adjuvantravi skeemi, vähendas kõrge PD-L1 ekspressiooniga patsientidel haiguse taastekke riski 57% ja lükkas edasi retsidiivi tekkimise aega (18,1 vs 10,1 kuud) võrreldes nende patsientidega, kes said ainult plaažinapõhist adjuvantravi ([Felip E, jt. ELCC 2022](#)). Üldelulemuse andmeid ei ole võimalik taotluse esitamise hetkel veel hinnata, kuid vaheanalüüsi andmed näitavad selget tendentsi immuunravi kasuks, kolm aastat pärast ravi alustamist atesolizumabiga oli elus 9 patsienti 10-st (89,1%). ([Felip E, jt. WCLC 2022](#)).

Käesoleva taotluse sisuks on atesolizumabi adjuvantravi lisamine varases staadiumis (IIA-IIIa) NSCLC patsientide raviskeemi pärast kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist ja eelnevat plaažinapõhist keemiaravi.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13

toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <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> 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>Mitte-väikerakk kopsuvähi (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) adjuvantravi atesolizumabiga pärast kasvaja täielikku resektsiooni ja platinapõhist kemoteraapiat täiskasvanud patsientidel, kellel on suur retsidiivi risk ning kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel (ingl k <i>tumour cells</i>, TC) on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR-mutatsiooniga või ALK-positiivne NSCLC</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C34</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Kopsuvähk on maailmas sageduselt teine pahaloomuline kasvaja naiste rinnavähi järel, moodustades 11,4% kõikidest vähijuhtudest ning põhjustades kõige enam vähist tingitud surmajuhtumeid (18% kõikidest juhtudest) (Sung jt. 2021). Histoloogia alusel jaotatakse kopsuvähk mitteväikerakk-kopsuvähiks (ingl k NSCLC), mis moodustab ca 85% kopsuvähist (ACS 2021) ja väikerakk-kopsuvähiks, mis on vastavalt 15% kopsuvähkidest.</p> <p>NSCLC ravitaktika valikul mängib võtmerolli kasvaja anatoomilise ulatuse ja leviku määramine TNM-klassifikatsiooni abil, millest täna on kliinilises praktikas kasutusel 8. versioon (Mets & Smithuis, TNM classification 8th edition). Mida hilisemas staadiumis haigus diagnoositakse, seda madalam on patsientide 5-aasta elulemus. Võrdluseks: II staadiumi haigete 5-aasta elulemus jääb vahemikku 53-60% ning IV staadiumi puhul 0-10% (Goldstraw, et al. J Thorac Oncol 2016). Eesti Vähiregistri 2019 aasta andmetel diagnoositi I/II/III/IV staadiumi kopsuvähk vastavalt 20%/7%/27%/46% patsientidel, kelle haiguse täpse staadiumi kohta olid andmed kättesaadavad.</p> <p>Käesolevas taotluses kirjeldatav adjuvantravi atesolizumabiga on Euroopa Liidus näidustatud varase või lokaalselt levinud NSCLC-ga patsientidele, kellel on II kuni IIIA (kaasa arvatud) staadium. Näidustuse registreerimise aluseks olnud kliinilise uuringu IMpower010 alustamise ajal oli kasutusel NSCLC staadiumi määramise süsteemi TNM 7.väljaanne (Mirsadraee S. Jt. 2012). Selle kohaselt kvalifitseerusid staadiumi II kuni IIIA järgmise ulatusega kasvajakad:</p> <p>Kasvaja suurus ≥ 5 cm; või mis tahes suurusega kasvaja, millel on kas N1 või N2 staatus; või rindkerestruktuuride invasiooniga kasvajakad (vahetu sissekasv parietaalsesse pleurasse, rindkereseina, vahelihasesse, vahelihase närvi, mediastiinumi pleurasse, parietaalsesse perikardi, mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, hingetorusse, kõrinärvi, söögitorusse, lülikehasse, kariini (bifurkatsiooni alune piirkond)); või kasvajakad, mis hõlmavad peabronhi < 2 cm kaugusel kariinist, kuid ilma kariini haaratuseta; või kasvajakad, millega kaasuvad atelektaasid või obstruktiivne pneumoniit kogu kopsus; või kasvajakad, millel on eraldi kolded samas sagaras või teises samapoolses sagaras.</p> <p>NSCLC IIA kuni IIIA staadiumi korral on kehtivate ravijuhiste kohaselt eelistatud ravimeetodiks kasvaja kirurgiline eemaldamine (ESMO 2017; NCCN v5 2022). Kirurgilise ravi järgselt rakendatakse adjuvantset süsteemravi, et tagada mikroskoopilise jääktumori eemaldamine ja vähendada retsidiivi tekkeriski. Kirurgiliselt eemaldatava kasvaja korral on ravi eesmärgiks</p>	

tervenemine (ESMO 2017; NCCN v5 2022). Tänapäevane adjuvantne süsteemravi põhineb Eestis tsisplatiini või karboplatiini kombineerimisel erinevate keemiaravimitega (NCCN v5 2022), mis parandab 5-aasta elulemust ca 5% võrreldes nende patsientidega, kellel adjuvantravi ei rakendata (Arriagada R, jt. 2004; Pignon JP, jt. 2008). Varase staadiumi NSCLC on agressiivne haigus ning sõltumata adjuvantravi rakendamisest on sage retsidiivi teke – 5,2 aastase jälgimisperioodi jooksul 62%-l II staadiumi ja 76%-l III staadiumi korral (Pignon JP jt, 2008). Retsidiivi korral on sage metastaseerumine (Taylor jt 2012; Shimizu jt 2020). Eeltoodud põhjustel on vajadus tõhusamate ravimeetodite järgi endiselt suur parandamiseks varase NSCLC patsientide elulemust ja elukvaliteeti.

Atezolizumab on esimene immuunravim (kontrollpunkti inhibiitor), mis on näidustatud NSCLC adjuvantravis plaatinapõhise ravi järgselt. Vastavalt IMpower010 uuringu tulemustele on selle raviga võimalik oluliselt pikendada patsientide haigusvaba elulemust ja märkimisväärselt edasi lükata retsidiivide teket.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- 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).

Atezolizumabi adjuvantravi ohutus ja efektiivsus varases staadiumis opereeritud NSCLC patsientidel, kes on eelnevalt saanud plaatinapõhist kemoteeraapiat, on tõestatud III faasi kliinilises uuringus IMpower010 (GO29527).

1. IMpower010 esmased tulemused presenteeritud postrina ASCO-l 2021 - Wakelee H, et al; IMpower010: *Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC)*. J Clin Oncol 2021;39(suppl 15):8500; Meeting abstract. Presented at: ASCO annual meeting; 4-8 June 2021.

2. IMpower010 publikatsioon - Felip E et al; *Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. Lancet, 2021;398:1344-1357.

Täiendavaid IMpower010 alagrupi (ilma EGFR-mutatsioonita või ALK-ümberkorralduseta PD-L1 \geq 50% TC II...IIIa staadiumi patsiendid) andmeid esitleti 2022 aastal ELCC kongressil ning avaldatud andmetele toetudes sai atezolizumab Euroopa Ravimiameti (EMA) heakskiidu.

Täpne näidustus Euroopa Liidus on:

Tecentriq (atezolizumab) monoteeraapiana on näidustatud adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni ja plaatinapõhist kemoteeraapiat täiskasvanud patsientidel, kellel on suure retsidiivide riskiga NSCLC ning kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel (*tumour cells*, TC) on \geq 50% ja kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC

3. Felip E et al; *Atezolizumab vs best supportive care in stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: sub analysis from the pivotal phase III IMpower010 study*. Presented at: European Lung Cancer Congress; 30 March – 2 April 2022.

Augustis 2022 esitleti esimest *pre-specified* üldelulemuse (ingl k *overall survival*, OS) vaheanalüüsi (*Clinical cut-off*, 18. aprill 2022). Oluline on, et kuna ITT populatsioonis on suuremus 25%, pole seetõttu OS andmed veel küpsed, kuid on antud ravisituatsioonis/skeemis siiski kliiniliselt olulised.

4. Filip E et al; *IMpower010: Overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC*. Presented at: World Congress of Lung Cancer; 6-9 August 2022

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.

Kokku 1280-le uuringusse kaasatud patsiendile oli tehtud täielik kasvaja reseksioon ning nad olid sobivad saama kuni 4 tsüklit platinapõhist kemoteraapiat. Uuringusse kaasati patsiendid vanuses >18, kes olid heas üldseisundis (ECOG 0-1) ja kellel oli täielikult resetseeritud staadium IB (kasvajad ≥ 4 cm) kuni IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2 ja T4 N0-1 NSCLC, (UICC [*Union for International Cancer Control*] / AJCC [*American Joint Committee on Cancer*] staadiumi määramise süsteemi 7.väljaande alusel).

Ka EGFR-mutatsiooniga või ALK-ümberkorraldusega NSCLC patsiendid kaasati uuringusse.

Uuringus osales (ingl k *intention-to-treat*, ITT; alates randomiseerimisest) 1005 patsienti, vanuse mediaan 62 aastat, mehi 67 % ja naisi 33%. Euroopiidse rassi esindajad oli 73% ja 24% olid asiaadid. Kokku 12%-l patsientidest oli IB staadiumi, 47%-l II staadiumi ja 41%-l IIIA staadiumi haigus.

Patsientide protsent, kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon oli $\geq 1\%$ ja $\geq 50\%$ TC rakkudel, oli VENTANA PD-L1 (SP263) analüüsi abil mõõdetuna vastavalt 55% ja 26%.

EU näidustuse aluseks on 21% (n=209) uuringusse kaasatud patsientidest, kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel (TC) on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Pärast platinapõhise kemoteraapia lõppu (kuni neli tsüklit) randomiseeriti kokku 1005 patsienti vahekorras 1:1 saama atezolizumabi (uuringurühm) või parimat toetusravi (ingl k *best supportive care*, BSC) (kontrollrühm).

Atezolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg veeniinfusioonina iga 3 nädala järel

16 tsüklit, välja arvatud juhul, kui tekkis haiguse retsidiiv või vastuvõetamatu toksilisus.

Randomiseerimine stratifitseeriti soo, haiguse staadiumi, histoloogia ja PD-L1 ekspressiooni järgi.

	Kontrollrühma (BSC) patsiendid on peale kasvaja resektiooni ning tsisplatiinipõhist adjuvantravi jälgimise all.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Parim toetusravi (jälgimine).
4.2.4 Uuringu pikkus	31 oktoober, 2015 – 1 detsember, 2023 (ingl k <i>Estimated Primary Completion Date</i>) Allikas: clinicaltrials.gov
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija hinnatud haigusvaba elulemus (ingl k <i>disease-free survival, DFS</i>). Haigusvaba elulemus on soliidtuumorite adjuvantravi uuringutes tavapärase tulemusnäitaja, mis võimaldab kliinilise kasu kiiret hindamist. DFS-i määratleti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni ükskõik millise järgnevalt loetletud sündmuse tekke kuupäevani: esimene dokumenteeritud haiguse retsidiiv, uus primaarne NSCLC või mis tahes põhjusel surm, ükskõik mis saabus esimesena. Esmane efektiivsuse eesmärk oli hinnata DFS-i PD-L1 $\geq 1\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	DFS-i vaheanalüüsi ajal saavutas uuring esmase tulemusnäitaja. Jälgimisaja mediaan oli ligikaudu 32 kuud. Stratifitseeritud riskitiheduste suhe: DFS HR, 0,66 (95% CI: 0,50; 0,88; p=0,0039)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Põhilised teised efektiivsuse eesmärgid olid: 1. hinnata DFS-i PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis ja 2. üldist elulemust (OS) ITT populatsioonis
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	EU näidustuse aluseks olevad tulemused: Ilma EGFR mutatsioonita või ALK ümberkorralduseta PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide (n = 209; 21%) analüüs näitas DFS-i kliiniliselt olulist paranemist atesolizumabi rühmas BSC rühmaga võrreldes: 1. Stratifitseeritud riskitiheduste suhe: DFS HR, 0,49 (95% CI: 0,29; 0,81) 2. Stratifitseerimata riskitiheduste suhe: DFS HR, 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71) (Felip E. jt. ELCC 2022) DFS-i kestuse mediaan oli parimat toetusravi (BSC) saanute rühmas 37,3 kuud ning adjuvant atesolizumabi saanute rühmas analüüsi hetkel mittehinnatav (ingl k <i>not evaluable, NE</i>). Kolme aasta haigusvaba elulemuse määr oli adjuvant atesolizumabi saanute rühmas 75,1%, kontrollrühmas 50,4%

	<p>Augustis 2022 esitleti esimest <i>pre-specified</i> üldelulemuse (OS) vaheanalüüsi (<i>Clinical cut-off</i> 18 aprill 2022; jälgimisaja mediaan ligikaudu 45 kuud). ITT patsientide populatsioonis oli suurem ligikaudu 25% ning seetõttu pole OS andmed veel küpsed. OS-i andmete analüüs näitas tendentsi atesolizumabi kasuks BSC ees ning selles patsientide populatsioonis oli stratifitseerimata OS HR, 0,42 (95% CI: 0,23; 0,78).</p> <p>Ilma EGFR-mutatsioonita või ALK-ümberkorralduseta PD-L1 \geq 50% TC II...III staadiumi patsientide populatsioonis oli suurem adjuvant atesolizumabi saanud patsientide rühmas 14,2% ning kontrollrühmas 29,1%.</p> <p>DFS-i eeldatav lõppanalüüs on 2023. aasta 1. kvartalis. Üldelulemuse teine vaheanalüüs on prognoositud 2024. aasta 2. kvartalis.</p>
--	---

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Väsimus (30,1%), söögiisu vähenemine (21,3%), iiveldus (20,0%), lööve (19,3%), püreeksia (19,0%), köha (18,6%), kõhulahtisus (18,0%), hingeldus (17,2%), liigesevalu (16,7%), asteenia (13,2%), seljavalu (12,8%), oksendamine (12,5%), kuseteede infektsioon (11,5%) ja peavalu (10,3%). Immuunvahendatud kõrvaltoimete esinemissagedus atesolizumabi adjuvantravi saanutel oli 51,7%, võrreldes 38,4%-ga monoteeraapia koondpopulatsioonis kaugelearenenud haiguse korral.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Trombotsütopeenia, infusiooniga seotud reaktsioon, hüpotüreos, hüpertüreos, hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperglükeemia, hüpotensioon, pneumoniit, hüpoksia, nasofarüngiit, koliit, kõhuvalu, düsfaagia, orofarüngeaalne valu, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine, hepatiit, naha kuivus, lihaste ja luustiku valu, vere kreatiniinisalduse suurenemine, gripitaoline haigus, külmavärinad.
Rasked kõrvaltoimed	Impower010 uuringus esinenud 3-4 raskusastme kõrvaltoimed atesolizumabiga: nahalööve, hepatiit,

	hüpertüroidism, kopsupõletik, infusiooniga seotud reaktsioonid, meningoentsefaliit, koliit, pankreatiit, entsefaliit, meningiit, Guillain-Barre sündroom, neerupealise puudulikkus. 5. raskusastme kõrvaltoimetest esines interstitsiaalne kopsuhaigus, hulgiorganpuudulikkus, müokardiit, äge müeloidne leukeemia, õhkrind, tserebrovaskulaarne sündmus, arütmia ja äge südamepuudulikkus (Felip jt Lancet 2021)
Võimalikud tüsistused	Immuunraviga seotud kõrvaltoimed, mida Impower010 uuringus esines atesolizumabiga järgmiselt: nahalööve (18%), hepatiit (17%), hüpotüroidism (17%), hüpertüroidism (7%), kopsupõletik (4%), infusiooniga seotud reaktsioonid ja neerupealise puudulikkus (1%), meningoentsefaliit, koliit, suhkruhaigus, müosiit, pankreatiit, entsefaliit, rasked nahareaktsioonid, autoimmuunne hemolüütiline aneemia, müokardiit, meningiit, Guillain-Barre sündroom, silmapõletik, hüpfüsiit ja nefriit (kõik < 1%) (Felip jt Lancet 2021)

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.

Enamik immuunraviga seotud kõrvaltoimeid on immunoloogilist laadi, mille ravis on esikohal glükokortikosteroidid. Raskeid, suukaudsele glükokortikosteroidravile mittealluvaid kõrvaltoimeid esineb väga harva. Immuunravi on kasutusel ka kaugelearenenud (metastaatilise) ja lokaalselt levinud kopsuvähi ravis radiokemoteraapia järgselt, mistõttu on onkoloogide kogemus immuunvahendatud kõrvaltoimete ravis hea.

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 põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info

<i>kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>			
1. Eestis on täna NSCLC adjuvantravis rahastatud platinapõhised kombinatsioonravid	265R		
2.			
3.			
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v4.2022	2022	Atesolizumab adjuvantravi (kuni 1 aasta) pärast kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist ja eelnevat adjuvantravi kemoteraapiaga varase staadiumi (IIA-III A) NSCLC, PD-L \geq 1% patsientidele. Alternatiivne raviviis puudub (BSC, jälgimine)	Category 2A
2. NICE Technology appraisal guidance [TA823]	2022	Atesolizumab adjuvantravi soovitatakse vähiravi fondi kaudu täiskasvanud varase staadiumi (IIA-III A) NSCLC patsientidele pärast kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist kui: kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel (TC) on \geq 50% ja haigus pole progresseerunud pärast platinapõhist adjuvantravi. Alternatiivne raviviis puudub (BSC, jälgimine)	
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine. Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i>			
Atesolizumab sai esimese immuunravimina (kontrollpunkti inhibiitor), heakskiidu NSCLC adjuvantravis. Täpsemalt, kirurgiliselt eemaldatud kasvajaga varase staadiumi NSCLC adjuvantravis			

platinapõhise ravi järgselt. Selle ravi ohutus ja efektiivsus on tõestatud III faasi kliinilises uuringus IMpower010, mille esmaseid tulemusi presenteeriti ASCO kongressil 2021.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija hinnatud haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) PD-L1 positiivsetel patsientidel (PD-L1 \geq 1% TC). (Felip E. jt. ASCO 2021)

Haigusvaba elulemus (DFS) on eksperthinnangute alusel sobiv tulemusnäitaja soliidtuumorite adjuvantravi uuringutes, mis võimaldab kliinilise kasu kiiremat hindamist. (EMA Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products; Mauguen A jt 2013)

Euroopa Ravimiameti (EMA) heakskiidu sai atesolizumab adjuvantravi ELCC 2022 kongressil esitletud IMpower010 alagrupi andmete alusel (ilma EGFR-mutatsioonita või ALK-ümberkorralduseta **PD-L1 \geq 50% TC** II...IIIA staadiumi patsiendid). Patsientidel, kes said tsisplatiinil põhineva adjuvantravi järgselt atesolizumabi kuni 16 ravitsükilt oli **57% väiksem haiguse taastekke/suremuse risk** võrreldes nendega kes atesolizumabi ei saanud, DFS HR, 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71). Immuunravi saanud patsientidel vähenes retsidiivide tekkerisk kaks korda – retsidiiv tekkis 22%-l atesolizumabi patsientidest ja 44%-l immuunravi mitte saanud patsientidest. Lisaks lükkas ravi atesolizumabiga edasi retsidiivide tekkimise aega - 18,1 vs 10,1 kuud (Felip E. jt. ELCC 2022)

Augustis 2022 esitleti üldelulemuse (OS) vaheanalüüsi (jälgimisaja mediaan ligikaudu 45 kuud). OS-i uuriv analüüs näitas tendentsi atesolizumabi kasuks jälgimise ees ning selles patsientide populatsioonis oli stratifitseerimata **OS HR, 0,42** (95% CI: 0,23; 0,78). Kolm aastat pärast ravi alustamist atesolizumabiga oli elus 9 patsienti 10-st (89,1%). (Felip E. jt WCLC 2022).

Atesolizumabi ohutusprofiil adjuvantravina NSCLC patsientide populatsioonis (IMpower010) oli üldiselt kooskõlas ohutusprofiiliga kaugelearenenud haiguse korral. Siiski oli uuringus IMpower010 immuunvahendatud kõrvaltoimete esinemissagedus atesolizumabi rühmas 51,7%, võrreldes 38,4%-ga atesolizumabi monoterapiaga kaugelearenenud haiguse korral. Uusi immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid adjuvantravi korral ei tuvastatud. (TECENTRIQ (atesolizumab) ravimi omaduste kokkuvõte)

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

Atesolizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina. Ravimi säilitamiseks, infusioonilahuse valmistamiseks ja manustamiseks on olemas kõik vajalikud tingimused kõigis onkoloogilist süsteemravi pakkuvates Eesti haiglates.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

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

Põhja-Eesti Regionaalhaigla

Tartu Ülikooli Kliinikum

(Ida-Tallinna Keskhaiglas kopsuvähi operatsioone ei teostata)

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

Ambulatoorselt

7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogia
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>	Pole kohaldatav
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>	
Raviasutustel on olemas immuunravi läbi viimiseks vajalik personal ja kogemus.	
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>	
Raviasutustel on olemas immuunravi läbi viimiseks vajalik personal ja kogemus.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Pole kohaldatav
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Pole kohaldatav
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Puudub
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Puuduvad
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Puuduvad
8.6 Ravi tulemused Eestis	Pole kohaldatav

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	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	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu,</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku

	<i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	<i>et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	
1. aasta	7	16	112
2. aasta	14	16	240
3. aasta	14	16	240
4. aasta	14	16	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 andmetel jäi kopsuvähi esmadiagnoositud patsientide arv aastatel 2018-2019 vahemikku 771-888. Kõikidest diagnoosidest moodustab ca 85% mitte-väikerakk kopsuvähk (NSCLC), ehk 655-755 patsienti aastas. Varases staadiumis (IIA-III A) diagnoositi kahe aasta keskmisena 132 NSCLC patsienti, kellest esmavaliku, ehk kirurgilist ravi rakendati keskmiselt 66 patsiendil. Vastavalt, Eestis järgitavale NCCN ravijuhisele soovitatakse rakendada kirurgia järgset adjuvantravi (kemoterapia või radiokemoterapia) mikroskoopilise jääktuumori eemaldamiseks ja haiguse taastekke vähendamiseks. Valdaval osal kirurgilist ravi saanud patsientidest (~60 patsienti) kellel ei esine kirurgilise ravi järgselt jääktuumorit, saab rakendada adjuvantravi kemoterapia ja atesolizumabiga. Atesolizumabi kasutamine adjuvantravis eeldab kirurgilist ravi saavate patsientide testimist PD-L1 ekspressiooni osas. Neist 54-1 (90%) ei esine EGFR- ega ALK-mutatsioone. Neist omakorda 14-16-1 (25-30%) on kasvajate PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel (*tumour cells*, TC) \geq 50%. Adjuvantravi kemoterapia ja sellele järgneva atesolizumabiga on kohaldatav ca 14-16 patsiendile aastas.

Regionaalhaiglas tehakse aastas keskmiselt 130 operatsiooni kopsuvähi tõttu, kõige rohkem opereeritakse I staadiumiga patsiente. IIA-III A staadiumiga NSCLC operatsioonid kokku on aastas keskmiselt 60.

Adjuvantset keemiaravi saab aastas keskmiselt 30 patsienti.

PD-L1 \geq 50% on umbes 1/3 patsientidest, umbes 10 patsiendil.

Tartu Ülikooli Kliinikumis tehakse aastas keskmiselt 80 kopsuvähi operatsiooni, neist IIA-III A staadiumi tõttu 30 patsiendil, neist umbes 15 patsienti saab adjuvantset keemiaravi, ja kellest 4-6 patsiendil on PD-L1 \geq 50%.

Seega Vähiregistri ja kahe haigla andmetele tuginedes on hinnanguliselt adjuvantravi kemoterapia ja sellele järgneva atesolizumabiga kohaldatav 14-16 patsiendile aastas.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	65%
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	35%

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

<p>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>	<p>Puuduvad</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Puuduvad</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuu välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Ei, lisandub olemasolevale teenusele</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Pole kohaldatav</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Atesolizumabi kasutamisele adjuvantravis eelneb kuni 4 ravitsükli plaatinapõhist adjuvantset keemiaravi (265R)</p> <p>Igale ravijuhule eelneb ka patsientide testimine PD-L1, ning EGFR ja ALK geenimuutuste suhtes.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Pole kohaldatav</p>

<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Keskmine kopsuvähki haigestunu on 60-70 aastane, ja enamik haigeid ei käi tööl.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	

<p>11. Kulud ja kulutõhusus</p>		
<p>11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus <i>Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i></p>		
<p>Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole Kontaktandmed: marika.lepaste@roche.com</p>		
<p>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></p>		
<p>Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole Kontaktandmed: marika.lepaste@roche.com</p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
<p>11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi</p>	<p>11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta</p>	<p>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 tüsistusi või</i></p>

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_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		<i>meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ühendkuningriik (NICE)	September 2022	Komitee leidis, et edasine andmete kogumine läbi <i>Cancer Drug Fund</i> i võib lahendada kulutõhususe hinnangu mõningase ebakindluse. Atesolizumab adjuvantravi soovitatakse vähiravi fondi kaudu täiskasvanud varase staadiumi (IIA-III A) NSCLC patsientidele pärast kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist kui kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel (TC) on $\geq 50\%$ ja haigus pole progresseerunud pärast platiinapõhist adjuvantravi. https://www.nice.org.uk/guidance/ta823
Šotimaa (NHS)	Juuli 2022	NHS kiitis heaks atesolizumabi kasutamise monoteraapiana täiskasvanud varase staadiumi (IIA-III A) NSCLC patsientidele pärast kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist kui kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel (TC) on $\geq 50\%$ ja haigus pole progresseerunud pärast platiinapõhist adjuvantravi. Baasstsenaariumi alusel saadi kulutõhususeks 20 306 £ (võideti 2,49 QALY) https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2492/
Kanada (CADTH)	September 2022	CADTH soovitab hüvitada Atesolizumabi monoravi heas üldseisundis täiskasvanud varase staadiumi (IIA-III A) NSCLC patsientidele pärast kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist kui kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel (TC) on $\geq 50\%$ ja haigus pole progresseerunud pärast platiinapõhist adjuvantravi. https://www.cadth.ca/atezolizumab
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>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;</i> <i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i> <i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i> <p>Pole kohaldatav</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel</i>	Pole Teenus on piiratud mitte-väikerakk kopsuvähi (NSCLC) patsientidele (kelle PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR-mutatsiooniga või ALK-positiivne NSCLC) pärast
--	--

<i>patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	kasvaja täielikku reseksiooni ja plaažinapõhist kemoterapiat.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Pole
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Pole 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 paberikandjal koopiad.

Arriagada R. et al; *Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer.* N Engl J Med 2004; 350:351-360.

Pignon J-P. et al; *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group.* Journal of Clinical Oncology 26, no. 21 (July 20, 2008) 3552-3559.

Mirsadrae S. et al; *The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications.* World J Radiol. 2012 Apr 28; 4(4): 128–134.

Taylor MD. et al; *Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg. 2012 Jun;93(6):1813-20.

Mauguen A. et al; *Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data.* Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):619-26.

Goldstraw P et al; *The IASLC Lung Cancer Staging Project.* Journal of Thoracic Oncology 2016, Vol. 11 No. 1: 39-51.

ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: EARLY-STAGE AND LOCALLY ADVANCED (NON-METASTATIC) NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv1–iv21.

European Medicines Agency; *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products.* 05 January 2019; EMA/CHMP/205/95 Rev.6; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Shimizu R et al; *Clinicopathological Factors Related to Recurrence Patterns of Resected Non-Small Cell Lung Cancer.* J Clin Med. 2020 Aug 1;9(8):2473.

Sung H. et al; *Global Cancer Statistics 2020*: CA CANCER J CLIN 2021;71:209–24.
American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2021*. Atlanta: American Cancer Society; 2021.

Wakelee H. et al; *IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC)*. J Clin Oncol 2021;39(suppl 15):8500; Meeting abstract. Presented at: ASCO annual meeting; 4-8 June 2021.

Felip E. et al; *Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. Lancet, 2021;398:1344-1357.

Felip E. et al; *Atezolizumab vs best supportive care in stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: sub analysis from the pivotal phase III IMpower010 study*. Presented at: European Lung Cancer Congress; 30 March – 2 April 2022.

Felip E. et al; *IMpower010: Overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC*. Presented at: World Congress of Lung Cancer; 6-9 August 2022.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2022* — September 26, 2022.

TNM classification 8th edition. Mets O. and Smithuis R. Department of Radiology of the Academic Medical Centre, Amsterdam and the Alrijne Hospital, Leiderdorp, the Netherlands.

TECENTRIQ (atezolizumab) ravimi omaduste kokkuvõte.

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