

## 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) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Merck Sharp & Dohme OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	A. H. Tammsaare tee 47, Tallinn 11316
1.3 Taotleja telefoninumber	50 99 207
1.4 Taotleja e-posti aadress	<a href="mailto:andres.muursepp@merck.com">andres.muursepp@merck.com</a>
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoterapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	<a href="mailto:Anneli.elme@regionaalhaigla.ee">Anneli.elme@regionaalhaigla.ee</a>
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	5090244
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	<a href="mailto:Anneli.elme@regionaalhaigla.ee">Anneli.elme@regionaalhaigla.ee</a>
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>	Taotluse eesmärgiks on kas täiendada olemasolevat emakakaelavähi kemoterapiakuuri koodi 326R või luua sellel eesmärgil uus TTL kood.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma, persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga $\geq 1$ .
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)	

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

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup>
- 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)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- 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<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

#### **Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus efektiivne raviskeem :**

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma, persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 1$ .

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

#### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

**NB!** *Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.*

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma on näidustatud persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 1$ .<sup>2</sup>

#### 3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

*C53.0 – emakakaela sisekaela pahaloomuline*

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> 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“

RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	<i>kasvaja</i> <i>C53.1 – emakakaela väliskaela pahaloomulone kasvaja</i> <i>C53.8 – emakakaela kattuvate osade pahaloomuline kasvaja</i> <i>C53.9 – täpsustamata emakakaela pahaloomuline kasvaja</i>
<b>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus</b> <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Emakakaelavähki diagnoositakse Eestis keskmiselt 170 uut juhtu aastas (Ojamaa et al 2018)<sup>7</sup>. 2019. aastal diagnoositi 161 esmast emakakaelavähi juhtu (Mägi et al. 2022)<sup>8</sup>. 35% juhtudest avastatakse kasvaja varajases, I staadiumis, mil haiguse retsidiveerumise risk on madal (5-10%). 37% juhtudest diagnoositakse II ja III staadiumis, mil 5-aasta jooksul, peale tervistava eesmärgiga ravi, retsidiveeruvad keskmiselt 30% juhtudest. Ligi 20% juhtudest diagnoositakse juba IV staadiumis. Emakakaelavähki on 12-14 aastaste tüdrukute vaksineerimise ja 30-50 aastaste naiste sõeluuringutel osalemisega võimalik vältida. Emakakaelavähki põhjustab kuni 99% juhtudest HPV (<i>human papilloma virus</i>), peamiselt alatüübid 16 ja 18. Viirus muundab aja jooksul emakakaela rakke ning suured raku muutused viivad vähi tekkeni. Vähieelseid rakumuutusi on võimalik sõeluuringuga tuvastada ning raviga vähki haigestumist vältida. Emakakaelavähil eristatakse üldiselt kahte morfoloogilist alatüüpi – lamerakulised vähid (80% juhtudest) ja adenokartsinoomid (15% juhtudest). Mõlema kasvaja alatüübi teket seostatakse HPV-ga.</p> <p>Eesti probleem on sõeluuringutel madal sihtgrupi osalemine ning uute vähijuhtude seas II-IV staadiumi suur osakaal. 66% esmasjuhtudest Eestis on 40-69-aastased naised <sup>7</sup>.</p>	
<p>Varajases staadiumis on emakakaelavähi ravi kirurgiline, fertiilsuse säilitamine on osadel juhtudel võimalik. II-IVA staadiumi korral on raviks kombineeritud kiiritus- ja keemiaravi. IVB staadiumi ja haiguse retsidiveerumisel/metastaseerumisel on ravivalikuks palliatiivne keemiaravi.</p> <p>Emakakaelavähi üldine 5-aasta suhteline elulemus Eestis on 68%, IV staadiumi korral diagnoosimisel vaid 22%.</p>	
<p>Varajases staadiumis emakakaelavähil sümptomid puuduvad. Hilisemas staadiumis esineb menstruaaltsüklihäireid, verejookse, valu vaagnas, vaagna põletikke, soole-tupe-kusepõie fistleid, metastaasidest põhjustatud sümptomaatikat.</p>	
<p>Kuni aprillini 2022 oli Eestis kasutuses I rea palliatiivse süsteemravina plaatinapreparaat (tsisplatiin või karboplatiin) ja paklitaksel. I ravirea järel retsidiveerunud kasvaja korral oli ravivalikuks topotekaani, ifosfamiidi, gemtsitabiini monoterapia, mille puhul ühegi valiku korral oodatav ravivastus ei ületa 15%-i. Aprillist 2022 lisandus I rea ravivalikule bevatsizumab, mis uuringu alusel (Tewari et al 2014, N Eng J Med)<sup>9</sup> pikendas progressioonivaba elulemust 5,9 kuult 8,2 kuule ning samuti pikendas bevatsizumabi lisamine keemiaravile üldelulemust 13,3 kuult 17,0 kuule. Bevatsizumabi lisamine keemiaravile suurendas ka tüsistuste ja kõrvaltoimete riski. Uuringu alusel suurenes fistlite, nii aretrialsete kui ka venoosete trombooside, verejooksu risk. Seetõttu kõikidele levinud emakakaelavähiga patsientidele ei saa bevatsizumabi keemiaravile lisada.</p> <p>Uuringu KEYNOTE-826 alusel pikendas pembrolisumabi lisamine keemiaravile koos või ilma bevatsizumabita progressioonivaba elulemust 10,4 kuule võrreldes 8,2 kuuga ilma pembrolisumabita<sup>1</sup>. 24 kuu järel oli elus biomarker PD-L1 (CPS) skooriga <math>\geq 1</math> 53% keemiaravi koos või ilma bevatsizumabita ja pembrolisumabi saanud patsientidest ning 41,7% pembrolisumabi mitte saanud patsientidest. Bevatsizumabi saanud patsiendid said ravist rohkem kasu.</p>	
<p>PD-L1 ekspressioon emakakaelavähi rakkudes on iseloomulik HPV-tekkele kasvajale. 80%</p>	

lamerakulistest emakakaelavähkidest on hinnatud PD-L1 skooriga  $\geq 1$  ning 64% adenokartsinoomidest (Liu M, Tewari K. Clin Adv Hem & Oncol 2022.; Mezache L et al. Mod Pathol 2015)<sup>10,11</sup>.

Kombineeritud I rea palliatiivset süsteemravi keemiaravi, bevatsizumabi ja pembrolizumabiga vajab Eestis hinnanguliselt 20 patsienti aastas.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 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 „Pembrolizumab Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer“, valikukriteeriumiks oli faas III kliiniline uuring.

Otsingu tulemusel leiti 3 kliinilise uuringu publikatsiooni, millest käsitleme antud taotluse valguses ainult esimest. Kuna teine on publikatsioon käsitleb Jaapani patsiente ja viimane publikatsioon käsitleb kulutõhusust USA-s, siis mõlemad publikatsioonid antud taotluse puhul ei ole asjakohased:

##### **Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer.**

Nicoletta Colombo 1, Coraline Dubot 1, Domenica Lorusso 1, M Valeria Caceres 1, Kosei Hasegawa 1, Ronnie Shapira-Frommer 1, Krishnansu S Tewari 1, Pamela Salman 1, Edwin Hoyos Usta 1, Eduardo Yañez 1, Mahmut Gümüş 1, Mivael Olivera Hurtado de Mendoza 1, Vanessa Samouëlian 1, Vincent Castonguay 1, Alexander Arkhipov 1, Sarper Toker 1, Kan Li 1, Stephen M Keefe 1, Bradley J Monk 1, KEYNOTE-826 Investigators

Collaborators, Affiliations expand

PMID: 34534429 DOI: 10.1056/NEJMoa2112435

##### **Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer: Results from KEYNOTE-826.**

Nishio S, et al. Cancer Sci. 2022. PMID: 35792064

##### **Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for treatment of US patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.**

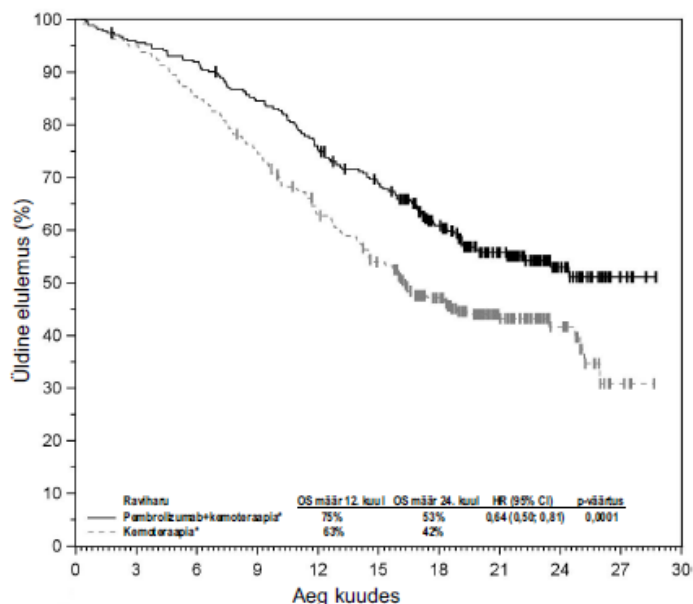
Shi Y, et al. Gynecol Oncol. 2022. PMID: 34920886

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli ja tsiplatiiniga või paklitakseeli ja karboplatiiniga, koos bevatsizumabiga või ilma, hinnati uuringus KEYNOTE-826, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 617-l persisteriva, retsiveerunud või esimese rea metastaatilise emakakaelavähiga patsiendil, kes ei olnud saanud kemoterapiat, välja arvatud juhul kui seda kasutati samaaegselt radiosensibiliseeriva ainenä. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasis immunosupressiooni.</p> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti metastaatilise staatuse alusel algse diagnoosi ajal, uurija otsuse järgi kasutada bevatsizumabi ning PD-L1 staatuse järgi (CPS &lt; 1 vs. CPS 1 kuni &lt; 10 vs. CPS ≥ 10).</p> <p>Kokku 617 kaasatud patsiendist 548 patsiendil (89%) olid kasvajakasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 uuringumeetodi PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit alusel. Neist 548 kaasatud patsiendist, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1, randomiseeriti 273 patsienti saama ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma ning 275 patsienti randomiseeriti saama platseebot kombinatsioonis kemoterapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma. Nende 548 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 51 aastat (vahemik: 22...82), 16% vanuses 65 või enam aastat; 59% euroopiidsest rassist, 18% asiaadid ja 1% mustanahalised; 37% hispaania või ladina-ameerika päritolu; vastavalt 56% ja 43% ECOG sooritusvõime staatusega 0 või 1; 63% said bevatsizumabi uuringuravina; 21%-l oli adenokartsinoomi ja 5%-l adenolamerakuline histoloogiline leid; persisteriva või retsiveeruva haigusega patsientidest (koos kaugmetastaasidega või ilma) oli 39% saanud eelnevalt ainult kemoradioterapiat ja 17% eelnevat kemoradioterapiat koos kirurgilise raviga.<sup>1,2</sup></p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>200 mg <b>pembrolizumabi</b> intravenoosselt iga 3 nädala järel pluss <b>kemoterapia</b>, koos <b>bevatsizumabiga</b> või ilma alljärgnevalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Paklitakseel 175 mg/m<sup>2</sup> + tsiplatiin 50 mg/m<sup>2</sup> koos bevatsizumab 15 mg/kg või ilma.</li> <li>-Paklitakseel 175 mg/m<sup>2</sup> + karboplatiin AUC 5 mg/ml/min koos bevatsizumab 15 mg/kg või ilma.<sup>1,2</sup></li> </ul>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Paklitakseel 175 mg/m<sup>2</sup> + tsiplatiin 50 mg/m<sup>2</sup> koos bevatsizumab 15 mg/kg või ilma.</li> <li>-Paklitakseel 175 mg/m<sup>2</sup> + karboplatiin AUC 5 mg/ml/min koos bevatsizumab 15 mg/kg või ilma.</li> </ul> <p>Kõiki ravimeid manustati käsitletavas uuringus intravenoosse infusioonina. Kõiki uuringuravivisiid manustati iga 3-nädalase ravitsükli esimesel päeval. Tsiplatiini võidi manustada iga 3-nädalase ravitsükli 2. päeval.<sup>1,2</sup></p>

4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud. <sup>1,2</sup></p> <p>Kooskõlas uuringupublikatsioonis<sup>1</sup> tooduga oli uuringu mediaan jälgimisaeg randomiseerimisest kuni andmete jälgimise lõpuni (the median follow-up, defined as the time from randomization to the May 3, 2021, data cutoff for the first interim analysis) oli 22 kuud.</p>																																	
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) (hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel). <sup>1,2</sup></p>																																	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte<sup>2</sup> kohaselt oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,64 (OS HR 0.64; 95% CI 0.50–0.81; p &lt; 0.0001), patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga <math>\geq 1</math>, mis tähendab, et pembrolizumab pluss kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas <b>oli patsientide suremuse risk väiksem 36%</b>, võrreldes kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga. Lisaks progressiooni vaba elulemuse riskitiheduse suhe oli 0,62 (HR 0.62; 95% CI 0.50–0.77; p &lt; 0.001), patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga <math>\geq 1</math>, mis tähendab, et pembrolizumab pluss kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas <b>oli patsientide haiguse progressiooni risk väiksem 38%</b> võrreldes kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga. <sup>1,2</sup></p> <table border="1" data-bbox="555 1330 1477 1749"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273</th> <th>Platseebo pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>OS</b></td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>118 (43%)</td> <td>154 (56%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>NR (19,8; NR)</td> <td>16,3 (14,5; 19,4)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe<sup>†</sup> (95% CI)</td> <td colspan="2">0,64 (0,50; 0,81)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus<sup>‡</sup></td> <td colspan="2">0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>PFS</b></td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>157 (58%)</td> <td>198 (72%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>10,4 (9,7; 12,3)</td> <td>8,2 (6,3; 8,5)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe<sup>†</sup> (95% CI)</td> <td colspan="2">0,62 (0,50; 0,77)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus<sup>§</sup></td> <td colspan="2">&lt; 0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273	Platseebo pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275	<b>OS</b>			Juhuga patsientide arv (%)	118 (43%)	154 (56%)	Mediaan kuudes (95% CI)	NR (19,8; NR)	16,3 (14,5; 19,4)	Riskitiheduste suhe <sup>†</sup> (95% CI)	0,64 (0,50; 0,81)		p-väärtus <sup>‡</sup>	0,0001		<b>PFS</b>			Juhuga patsientide arv (%)	157 (58%)	198 (72%)	Mediaan kuudes (95% CI)	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)	Riskitiheduste suhe <sup>†</sup> (95% CI)	0,62 (0,50; 0,77)		p-väärtus <sup>§</sup>	< 0,0001	
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273	Platseebo pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275																																
<b>OS</b>																																		
Juhuga patsientide arv (%)	118 (43%)	154 (56%)																																
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (19,8; NR)	16,3 (14,5; 19,4)																																
Riskitiheduste suhe <sup>†</sup> (95% CI)	0,64 (0,50; 0,81)																																	
p-väärtus <sup>‡</sup>	0,0001																																	
<b>PFS</b>																																		
Juhuga patsientide arv (%)	157 (58%)	198 (72%)																																
Mediaan kuudes (95% CI)	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)																																
Riskitiheduste suhe <sup>†</sup> (95% CI)	0,62 (0,50; 0,77)																																	
p-väärtus <sup>§</sup>	< 0,0001																																	

Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-826 PD-L1 ekspressiooniga (CPS  $\geq$  1) patsientidel.



Ohustatute arv	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolizumab+kemoterapia*	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0
Kemoterapia*	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0

\* Kemoterapia (paklitakseel ja tispaltiini või paklitakseel ja karboplatiin) koos bevatsizumabiga või ilma

**Kokkuvõttes: pembrolizumab pluss kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu nii üldisele elulemusele kui ka progressiooni vabale elulemusele persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelvähiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq$  1.**<sup>1,2</sup>

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

Sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõõdikud olid üldine ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus, hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel.<sup>1,2</sup>

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt ja põhinedes Keynote-826 uuringu publikatsioonile on üldise ravivastuse määr pembrolizumab pluss kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas 68% vs 50% kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga.

Ravivastuse kestuse mediaan kuudes pembrolizumab pluss kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas oli 18,0 kuud vs 10, 4 kuud kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga.<sup>1,2</sup>

Sekundaarsed efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-826 patsientidel tabelina:		
<b>Tulemusnäitaja</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273</b>	<b>Platseebo pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275</b>
<b>Objektiivne ravivastuse määr</b>		
ORR <sup>†</sup> % (95% CI)	68% (62; 74)	50% (44; 56)
Täielik ravivastus	23%	13%
Osaline ravivastus	45%	37%
<b>Ravivastuse kestus</b>		
Mediaan kuudes (vahemik)	18,0 (1,3+; 24,2+)	10,4 (1,5+; 22,0+)
% kestusega ≥ 12 kuud <sup>‡</sup>	56	46

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 kokkuvõtte<sup>2</sup> kohaselt:</p> <p>Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoterapia ohutust hinnatud 7631-l erinevat tüüpi kasvajatega 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. Selles patsiendipopulatsioonis oli jälgimisperioodi mediaan 8,5 kuud (vahemikus 1 päev kuni 39 kuud) ja pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (31%), kõhulahtisus (22%) ja iiveldus (20%). 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). Immuunsusega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi rühmas (n = 1480) kõigi raskusastmete puhul 36,1% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 8,9% ning metastaaside ravi rühmas (n = 5375) kõigi raskusastmete puhul 24,2% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 6,4%. Uusi immuunsusega seotud kõrvaltoimeid adjuvantravi puhul ei tuvastatud.</p> <p>Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga ravitud patsientidel* tabelina (osaline väljavõte tooteinfo<sup>5</sup> tabelist 2):</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td><b>Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b></td> </tr> </table>		<b>Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga</b>		<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>
	<b>Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga</b>				
	<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>				



Väga sage	-	
Sage	Pneumoonia	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		
Väga sage	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia	
Sage	febriilne neutropeenia, lümfopeenia	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		
Sage	infusioonireaktsioon <sup>a</sup>	
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>		
Väga sage	hüpötüreoos <sup>b</sup>	
Sage	neerupealiste puudulikkus <sup>c</sup> , türeoidiit <sup>d</sup> , hüpertüreoos <sup>e</sup>	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		
Väga sage	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine	
Sage	hüponatreemia, hüpokaltseemia	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		
Väga sage	unetus	
Sage	-	
<b>Närvisüsteemi häired</b>		
Väga sage	perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus, düsgeusia	
Sage	letargia	
<b>Silma kahjustused</b>		
Sage	silmade kuivus	
<b>Südame häired</b>		
Sage	südamearütmia <sup>†</sup> (kaasa arvatud kodade virvendus)	
<b>Vaskulaarsed häired</b>		
Väga sage	-	
Sage	hüpertensioon	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		
Väga sage	düspnoe, köha	
Sage	pneumoniit <sup>p</sup>	
<b>Seedetrakti häired</b>		
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu <sup>q</sup> , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	
Sage	koliit <sup>r</sup> , suu kuivus, gastriit	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		
Sage	hepatiit <sup>u</sup>	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		
Väga sage	alopeetsia, kihelus <sup>w</sup> , lööve <sup>x</sup> ,	
Sage	rasked nahareaktsioonid <sup>y</sup> , erüteem, dermatiit, kuiv nahk, vitiliigo <sup>z</sup> , ekseem, akneformne dermatiit	
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		
Väga sage	lihaste ja luustiku valu <sup>bb</sup> , liigesevalu, müosiit <sup>cc</sup>	
Sage	valu jäsemetes, artriit <sup>dd</sup>	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		
Sage	äge neerupuudulikkus	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		
Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem <sup>gg</sup> , püreksia	
Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad	
<b>Uuringud</b>		
Väga sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	

	Sage	vere kreatiniinisalduse suurenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere bilirubiinisalduse suurenemine
		*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )		Vt eelnevat lõiku.
Masked kõrvaltoimed		Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus emakakaelavähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 82% ja ainult kemoterapia puhul 75%. <sup>2</sup>
Võimalikud tüsistused		
<p><b>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</b>  <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>  <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>		
<p>Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.</p> <p>Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone, kas 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.</p> <p>Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud <math>\leq 10</math> mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.</p> <p>Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral.<sup>2</sup></p>		
<p><b>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</b>  <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhiseaduse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>		
Pole kohaldatav.		

## 5. Tõendus põhjus 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 Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Tervishoiuteenused (ravimiteenused)	326R Emakakaela kasvaja kemoterapiakuur	Alates aprill 2022 on teenuskoodi sees ka bevatsizumab.
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes  
*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovitus aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 1.2022 Cervical Cancer <sup>3</sup>	2022	<b>Eelistatud kombinatsioonravi :</b>  -Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel ± bevacizumab for PD-L1–positive tumors (category 1)  -Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel ± bevacizumab for PD-L1–positive tumors (category 1)	Vt. eelmist tulpa
		-Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab (category 1) - Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab  <b>Teised soovituslikud raviskeemid (Other Recommended Regimens):</b> - Cisplatin/paclitaxel (category 1) - Carboplatin/paclitaxel (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) -Topotecan/paclitaxel/bevacizumabd (category 1) -Topotecan/paclitaxel - Cisplatin/topotecan	Vt. eelmist tulpa

2.Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>4</sup>	2017	Juhis on koostatud enne taotletud näidustuse registreerimist. -Cisplatin-based doublets with topotecan or paclitaxel have demonstrated superiority to cisplatin monotherapy in terms of response rate and PFS. -Paclitaxel and cisplatin combined with bevacizumab is considered the preferred first-line regimen in metastatic or recurrent cervical cancer based on the balance between efficacy and toxicity profile [I, A].	Vt. eelmist tulpa
ESMO juhised ei uuendata iga aasta. Viimane e -update on pärit aastast 2020			
ESMO-MCBS Scorecard <sup>5</sup>	2022	ESMO-MCBS Scorecard on 4	

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

Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi-pembrolisumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma, persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 1$ .

Pembrolisumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma taoteldav näidustus on soovitatud eelistatud esimese rea raviks NCCN 2022 ravijuhiste järgi, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2 ja ESMO-MCBS *Scorecardi* hinnang mitte-kuratiivses staadiumis on 4.<sup>3,5</sup>

Keynote-826 uuringu põhjal raporteeriti pembrolisumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma tulemusi võrreldes kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 1$ . Uuringu esmased tulemusnäitajad olid üldise elulemuse määr (OS) ja progressioonivaba elulemuse määr (PFS) (hinnatud tsentraalse sõltumatu hindaja poolt). Üldine ravivastuse määr (RR) oli teisene tulemusnäitaja. Uuringu esimese vaheanalüüsil tulemused presenteeriti mediaan jälgimisperioodiga 22 kuud.

Mediaan OS ei olnud selleks hetkeks saavutatud kummaski ravirühmas aga suremuse risk oli 36 % madalam pembrolisumab kombinatsioonirühmas vs kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga. 24 kuu elulemus pembrolisumab kombinatsioonirühmas oli 53.0% (95% CI, 46.0 - 59.4) vs. kemoterapia ravirühmas 41.7% (95% CI, 34.9 to 48.2) ja üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,64 (OS HR 0.64; 95% CI 0.50–0.81;  $p < 0.0001$ ), patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga  $\geq 1$ ,

Mediaan PFS oli 10,4 kuud pembrolisumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas versus 8,2 kuud kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas (HR 0.62; 95% CI 0.50–0.77;  $p < 0.001$ ).<sup>1</sup>

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus emakakaelavähiga patsientidel pembrolisumabi kombinatsioonravi puhul 82% ja ilma pembrolisumabita ravi korral 75%.<sup>2</sup>

Antud uuringule toetudes pikenes patsientide üldine elulemus ning ravist tingitud kõrvaltoimed olid standardraviga võrreldavad. 30-nädalase jälgimisperisoodi jooksul ilmnes pembrolisumabi saanud patsientide grupis paranenud või stabiilne elukvaliteedi hindamise (EQ-5D-5L VAS) skoor kui platseebot saanud patsientidel (78,3% vs 71,7%)<sup>1</sup>. Samuti täheldati pembrolisumabi saanud patsientidel pikem aeg üldseisundi halvenemiseni kui platseebo grupis.

Pembrolisumabi soovitatav annus kombinatsioonravi osana on 200 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni<sup>2</sup>.

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

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

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

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade</i>	Konkreetsed juhiseid ei ole.

<p>arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</p>	
<p><b>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</b>  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).</p>	
<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed.  Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p>	
<p><b>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</b>  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.</p>	
<p>Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.</p>	

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

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	<p>Pembrolisumabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.</p> <p>Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (ja kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi).</p>
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos	

järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	20	Euroopa Raviameti hindamisaruandes <sup>6</sup> on toodud keskmine pembrolizumab ravitsüklite arv 16,53 (mediaan 14). <sup>6</sup>	Eeldame lihtsustatud eelarvemõju arvutamisel, et kõik patsiendid alustavad 1. Jaanuar. Tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja esimesel aastal on eeldatavad kulud umbes poole väiksemad.  Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. * 50% 20*16,53*50%=165
2. aasta	20	Sama	Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3.  20*16,53=331
3. aasta	20	Sama	Sama
4. aasta	20	Sama	Sama
<b>9.3 Prognoosi aluse selgitus</b> <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Patsientide prognoos on võetud kolmes haiglas 1-s aastas ravi saanud IV staadiumiga emakakaelavähiga patsientide arv. See on kõrvutatud esmasjuhtude arvuga. Hinnanguliselt on IV staadiumiga, persisteriva, retsiidivi või esmase metastaatilise haigusega patsiente kuni 30 aastas. Vanusest, kaasuvatest haigustest, kasvajast tingitud probleemidest ja halvast üldseisundist tulenevalt keskmiselt 5-7 patsienti pole võimelised täies mahus onkopsiifilist ravi, sh keemiaravi saama. Lisaks on arvutuslikult välja jäetud PD-L1 CPS &lt;1 patsiendid.</p>			
<b>9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel</b> <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
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	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.	
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel	

		pole ette prognoositav.
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele		
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Teenusele lisandub biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs: <input type="checkbox"/> Hematoküliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823, <input type="checkbox"/> Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804.  Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud testiga .  Arsti korduv vastuvõtt, 3004 Vereanalüüsid: 66101; 66102; 66107 x 2; 66112; 66202	
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 Arsti korduv vastuvõtt, 3004 Vereanalüüsid: 66101; 66102; 66107 x 2; 66112; 66202	
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 olemasolevaid paikmepõhiseid kemoterapia koode emakakaelavähi patsientide osas.	
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	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</i>	Ei	



<p>jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</p> <p>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.</p>	
<p>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>.</p> <p>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	Ei
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	Kaudselt hinnates omab kindlasti positiivset mõju – pembrolizumab ravivastuse pikkus on pikk - haiguse progressiooni olulise edasi lükkamise või vältimisega paraneb elukvaliteet, säilib töövõime.
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	Me ei ole täna võimelised seda arvutama.

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügilohoidja 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

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §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 hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.

## 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. 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?
Näidustus on registreeritud 2022.a. teises kvartalis ja teiste asutuste hinnangud ei ole veel kättesaadavad.		

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

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

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Ei ole kohaldatav.

<sup>8</sup> 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"

<sup>9</sup> Kättesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida / välja kirjutada ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Puudub.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
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>	

<b>13. Kasutatud kirjandus</b>
<p><i>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.</i></p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021. PMID: 34534429 Clinical Trial. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534429/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534429/</a></li> <li>2. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf</a></li> <li>3. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 1.2022 Cervical Cancer <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf</a></li> <li>4. Published in 2017 – Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv72–iv83. Authors: C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack, A. Gonzalez-Martin and N. Colombo <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42148-0/pdf">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42148-0/pdf</a></li> </ol>

5. ESMO-MCBS Scorecard  
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-306-1>
6. Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne taotletud näidustusele.  
[https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
7. Ojamaa K, Innos K, Baburin A et al. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. BMC Cancer 2018; 18:1075. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5006-1>
8. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L et al. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015-2019. Tervise Arengu Instituut 2022. Saadaval: [https://tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk\\_Eestis\\_haigestumus\\_2019\\_ja\\_elulemus\\_2015\\_2019.pdf](https://tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf)
9. Tewari K, Sill M, Long H et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Eng J Med 2014; 370:734-743. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748
10. Liu M, Tewari K. Current and emerging immunotherapies for recurrent cervical cancer. Clinical Advances in Hematology & Oncology 2022; 20:108-115
11. Mezache L, Paniccia B, Nyinawabera A et al. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. Mod Pathol 2015; 12:1594-602. DOI: [10.1038/modpathol.2015.108](https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.108)

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Andres Müürsepp</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme</i>