

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

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

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	323R Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 10
2.3. Taotluse eesmärk	<i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>

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

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

2.4 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 fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 10 .

Ravi teostamise tingimusteks on:

- HER2-negatiivne mao või mao-söögitoru ühenduskoha (GEJ) adenokartsinoom
- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Kasvajakoe ekspressioon PD-L1 CPS-iga ≥ 10

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“

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 fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 1

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C16 Maovähk

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus
Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Eestis diagnoositakse Vähiregistri andmetel³ aastas umbes 370 maovähi esmasjuhtu.

PK10: Pahaloomuliste kasvajatate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi

			Vanuserühmad kokku
2018	..Magu (C16)	Mehed ja naised	373
2019	..Magu (C16)	Mehed ja naised	386
2020	..Magu (C16)	Mehed ja naised	350

Suur osa, umbes 37%, esmasjuhtudest on juba esmasdiagnoosil kaugmetastaasidega (Vähiregister 2019.a. statistika: mehed 35,7% ja naised 38,8%⁵).

Tabel 7a. Esmasjuhtude jaotus vähipaikme ja leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2019, mehed (n, %)

Paige	RHK-10	Juhtude arv	Lokaalne (%)	Piirkondlike lümfisõlmede haaratus (%)	Naaberelundite haaratus (%)	Kaugmetastaasid (%)	Täpsustamata (%)
Magu	C16	196	16,8	17,3	13,3	35,7	16,8

Tabel 7b. Esmasjuhtude jaotus vähipaikme ja leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2019, naised (n, %)

Paige	RHK-10	Juhtude arv	Lokaalne (%)	Piirkondlike lümfisõlmede haaratus (%)	Naaberelundite haaratus (%)	Kaugmetastaasid (%)	Täpsustamata (%)
Magu	C16	188	22,3	14,9	9,0	38,8	14,9

Kaugmetastaasidega maovähi patsientide elulemus on äärmiselt madal.

Eesti Vähiregistri statistika⁵ kohaselt oli kaugmetastaasidega patsientide viie aasta suhteline vähielulemus Eestis 2015–2019 statistika alusel ainult 2%.

Tabel 10. Valitud paikmete ühe, viie ja kümne aasta suhteline vähielulemus (%) leviku järgi Eestis 2015–2019

Paige	RHK-10	Ühe aasta suhteline elulemus (%)			Viie aasta suhteline elulemus (%)		
		Lokaalne	Naaber-elundite või piirkondlike lümfisõlmede haaratus	Kauq-metastaasid	Lokaalne	Naaber-elundite või piirkondlike lümfisõlmede haaratus	Kauq-metastaasid
Magu	C16	86	70	23	72	36	2

Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 10 , mille osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%², eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

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).

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks oli: ((pembrolizumab[Title/Abstract]) AND (gastric cancer[Title/Abstract])) AND ((phase 3[Title/Abstract]) OR (phase III[Title/Abstract])) AND (HER2-negative[Title/Abstract]).

Päringu tulemuseks leiti 5 artiklit.

1. Rha SY, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Epub 2023 Oct 21.
Taotluse viide 2. Uuringu Keynote 859 tulemuste originaalpublikatsioon. Selles publikatsioonis toodud tulemused on samuti taotletud näidustuste registreerimise aluseks.
2. Yoon J, et al. Recent Progress in Immunotherapy for Gastric Cancer. J Gastric Cancer. 2023 Jan;23(1):207-223. doi: 10.5230/jgc.2023.23.e10.
Ülevaateartikkel, kõrvale jäetud. Samuti on avaldatud enne uuringu Keynote 859 tulemuste avaldamist (vaata käesoleva nimekirja esimest publikatsiooni).
3. Janjigian YY, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature. 2021 Dec;600(7890):727-730. doi: 10.1038/s41586-021-04161-3. Epub 2021 Dec 15.

HER2-positiivse maovähi uuringu kirjeldus. Kõrvale jäetud, kuna antud taotlus käsitleb HER-negatiivset patsiendipopulatsiooni.

4. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer: 2020-2021. Curr Opin Gastroenterol. 2021 Nov 1;37(6):615-618. doi: 10.1097/MOG.0000000000000776.

Ülevaateartikkel, kõrvale jäetud. Samuti on avaldatud enne uuringu Keynote 859 tulemuste avaldamist (vaata käesoleva nimekirja esimest publikatsiooni).

5. Taberero J, et al. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. Future Oncol. 2021 Aug;17(22):2847-2855. doi: 10.2217/fon-2021-0176. Epub 2021 May 12.

Uuringu Keynote 859 ülesehitust kirjeldav algne publikatsioon. Kõrvale jäetud, kuna 2023.a. oktoobris avaldatud sama uuringu tulemuste publikatsioon kirjeldab piisavalt hästi sama uuringu ülesehitust (vaata käesoleva nimekirja esimest publikatsiooni).

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

4.2.A.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava kemoteraapiaga hinnati uuringus in KEYNOTE-859, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 1579-I HER2-negatiivse kaugelearenenud mao või GEJ adenokartsinoomiga patsiendil sõltumata PD-L1 ekspressiooni staatusest, kes ei olnud varem saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi. Eelnev neoadjuvantne ja/või adjuvantne ravi oli lubatud, kui see oli lõppenud vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. 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 vajasisid immunosupressiooni, või patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi immuunsüsteemi kontrollpunkti inhibiitoritega.

Randomiseerimine stratifitseeriti PD L1 staatuse (CPS ≥ 1 või < 1), kemoteraapia raviskeemi (5-FU pluss tsisplatiin [FP] või kapetsitabiin pluss oksaliplatiin [CAPOX]) ja geograafilise piirkonna (Euroopa/lisrael/Põhja-Ameerika/Austraalia, Aasia või ülejäänud maailm) järgi.

Kokku 1579-st uuringus KEYNOTE 859 randomiseeritud patsiendist 1235 patsiendil (78%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD L1 CPS iga ≥ 1 uuringumeetodi PD L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit alusel. Nende 1235 patsiendi, kelle kasvajakasvajad ekspresseerisid PD L1 CPS iga ≥ 1 , ravigeelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 24...86), 40% vanuses 65 või enam aastat; 70,4% mehed; 55,5% euroopiidsest rassist; 33,1% asiaadid; 36,5% ECOG sooritusvõime staatusega 0 ja 63,5% ECOG sooritusvõime staatusega 1.

	<p>Üheksakümnekuuel protsendil oli metastaatiline haigus (IV staadium) ja 4%-l oli lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritav haigus. Viiel protsendil (n=66) olid kasvaja, mis olid MSI-H. Kaheksakümmend kuus protsenti patsientidest said CAPOX skeemi.</p> <p>Kooskõlas tooteinfo¹ tooduga viidi uuringus KEYNOTE 859 täiendavalt läbi analüüs patsientidel kasvaja PD L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 kuni < 10 või CPS ≥ 10 mõlemas raviharus (vt tooteinfo Tabel 47).</p> <p>Uuringupatsientide arv oli järgmine</p> <table border="1" data-bbox="564 577 1481 896"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab kombinatsioon-ravi</th> <th>Kemoteraapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PD L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 kuni < 10</td> <td>337</td> <td>345</td> </tr> <tr> <td>PD L1 ekspressiooniga CPS ≥ 10</td> <td>279</td> <td>272</td> </tr> </tbody> </table> <p>Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 10, mille osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%², eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.</p>		Pembrolizumab kombinatsioon-ravi	Kemoteraapia	PD L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 kuni < 10	337	345	PD L1 ekspressiooniga CPS ≥ 10	279	272
	Pembrolizumab kombinatsioon-ravi	Kemoteraapia								
PD L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 kuni < 10	337	345								
PD L1 ekspressiooniga CPS ≥ 10	279	272								
4.2.A.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Pembrolizumab 200 mg, uurija valikul kemoteraapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² ja 5-FU 800 mg/m²/ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² ja kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX) kuni 35 tsükli. Oksaliplatiini või tsisplatiini ravi kestus võis olla piiratud 6 tsükliga vastavalt kohaliku riigi ravijuhistele. Pembrolizumab manustati enne kemoteraapiat iga tsükli 1. päeval.</p>									
4.2.A.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Platseebo, uurija valikul kemoteraapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² ja 5-FU 800 mg/m²/ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² ja kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX) kuni 35 tsükli. Oksaliplatiini või tsisplatiini ravi kestus võis olla piiratud 6 tsükliga vastavalt kohaliku riigi ravijuhistele. Platseebo manustati enne kemoteraapiat iga tsükli 1. päeval.</p>									
4.2.A.4 Uuringu pikkus	<p>Ravi pembrolizumabi ja kemoteraapiaga või platseebo ja kemoteraapiaga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud.</p> <p>Kooskõlas uuringupublikatsioonis² tooduga oli uuringu mediaan jälgimisaeg randomiseerimisest kuni andmete jälgimise lõpuni (the</p>									

median follow-up, defined as the time from randomization to October 3, 2023, data cutoff) 31 kuud.

4.2.A.5 Esmane tulemusnäitaja
Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS.

4.2.A.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Taotletud patsiendipopulatsioonis (PD-L1 CPS \geq 10) oli

- Üldelulemuse riskitiheduste suhe OS HR 0,65 (95% UV 0,53; 0,79)
- Üldelulemuse mediaan pembrolizumab kombinatsioonravi grupis oli 15,7 kuud ja kemoterapia grupis 11,8 kuud.

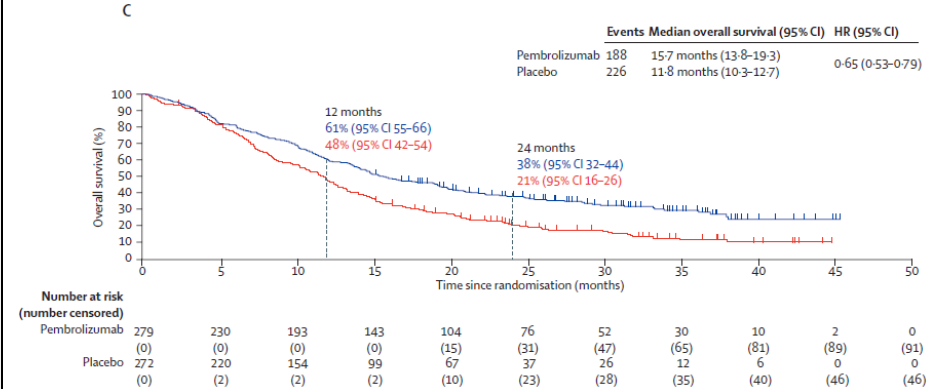
Toome siinkohal väljavõtte Keytruda tooteinfo¹ tabelist 47.

Tabel 47: Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-859 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 (CPS \geq 1)

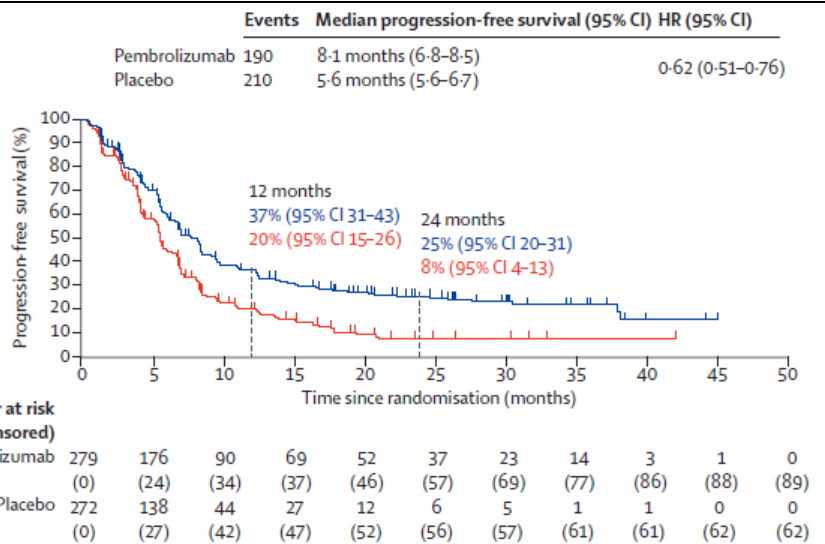
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab kombinatsioonravi n=337	Kemoterapia n=345	Pembrolizumab kombinatsioonravi n=279	Kemoterapia n=272
	CPS \geq 1 to < 10		CPS \geq 10	
OS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
PFS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR‡ (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil
† Riskitiheduste suhe pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil
‡ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

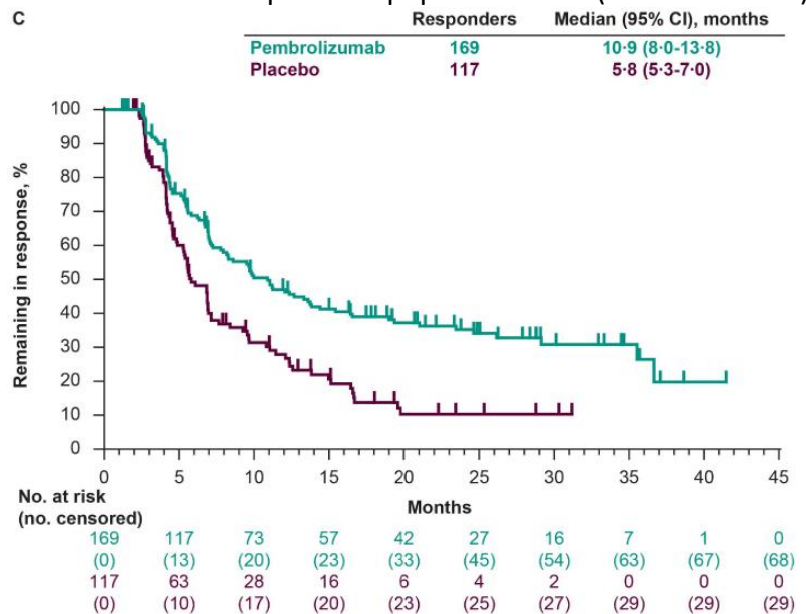
Toome siinkohal samuti üldelulemuse graafiku uuringu-publikatsioonist² taotletud patsiendipopulatsioonile (PD-L1 CPS \geq 10).



<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid RECIST 1.1 alusel määratletud ja BICR käigus kinnitatud progressioonivaba elulemus PFS, ORR ja DOR.</p>																									
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Taotletud patsiendipopulatsioonis (PD-L1 CPS \geq 10) oli</p> <ul style="list-style-type: none"> Progressioonivaba elulemuse riskitiheduste suhe PFS HR 0,61 (95% UV 0,51; 0,76)¹ PFS mediaan pembrolizumab kombinatsioonravi grupis oli 8,1 kuud ja kemoteeraapia grupis 5,6 kuud². Parim objektiivne ravivastus ORR pembrolizumab kombinatsioonravi grupis oli 61% ja kemoteeraapia grupis 43%¹. Ravivastuse mediaankestus pembrolizumab kombinatsioonravi grupis oli 10,9 kuud ja kemoteeraapia grupis 5,8 kuud². <p>Toome siinkohal väljavõtte Keytruda tooteinfo¹ tabelist 47.</p> <p>Tabel 47: Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-859 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 (CPS \geq 1)</p> <table border="1" data-bbox="571 1256 1441 1507"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Pembrolizumab kombinatsioonravi n=337</th> <th>Kemoteeraapia n=345</th> <th>Pembrolizumab kombinatsioonravi n=279</th> <th>Kemoteeraapia n=272</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">CPS \geq 1 to < 10</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">CPS \geq 10</td> </tr> <tr> <td>OS HR (95% CI)</td> <td colspan="2">0,83 (0,70; 0,98)*</td> <td colspan="2">0,65 (0,53; 0,79)[†]</td> </tr> <tr> <td>PFS HR (95% CI)</td> <td colspan="2">0,83 (0,70; 0,99)*</td> <td colspan="2">0,62 (0,51; 0,76)[†]</td> </tr> <tr> <td>ORR[‡] (95% CI)</td> <td>45% (39,7; 50,6)</td> <td>42% (37,0; 47,7)</td> <td>61% (54,6; 66,3)</td> <td>43% (37,1; 49,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoteeraapiaga) põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil</p> <p>[†] Riskitiheduste suhe pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoteeraapiaga põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil</p> <p>[‡] Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus</p> <p>Toome siinkohal PFS graafiku uuringu-publikatsioonist² taotletud patsiendipopulatsioonile (PD-L1 CPS \geq 10).</p>	Tulemusnäitaja	Pembrolizumab kombinatsioonravi n=337	Kemoteeraapia n=345	Pembrolizumab kombinatsioonravi n=279	Kemoteeraapia n=272		CPS \geq 1 to < 10		CPS \geq 10		OS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79) [†]		PFS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76) [†]		ORR [‡] (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab kombinatsioonravi n=337	Kemoteeraapia n=345	Pembrolizumab kombinatsioonravi n=279	Kemoteeraapia n=272																						
	CPS \geq 1 to < 10		CPS \geq 10																							
OS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79) [†]																							
PFS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76) [†]																							
ORR [‡] (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)																						



Toome siinkohal ravivastuse kestvuse graafiku uuringupublikatsioonist² taotletud patsiendipopulatsioonile (PD-L1 CPS ≥ 10).



Patsientide elukvaliteeti hinnati uuringus pre-spetsifitseeritud uuritava tulemusena (pre-specified exploratory outcome).

18-nädalase jälgimisperisoodi jooksul ilmnis pembrolizumabi saanud patsientide grupis sarnane üldine terviseskoori hinnang QLQ-C30 küsimustikus ja pembrolizumab patsientidel paremus QLQ-STO22 valu skaalal².

Toome siinkohal väljavõtte uuringupublikatsiooni lisa tabelist S7².

<p>Table S7. Least squares mean change from baseline to week 18 in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life and QLQ-STO22 pain scales in the PRO FAS population. EORTC QLQ=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire. FAS=full analysis set. LS=least squares. PRO=patient-reported outcomes. *For both treatment groups, n=771. †For pembrolizumab plus chemotherapy, n=754; for chemotherapy, n=752.</p>			
	Pembrolizumab plus chemotherapy, LS mean (95% CI)	Chemotherapy, LS mean (95% CI)	Difference (95% CI)
QLQ-C30 global health status/quality of life*	0.40 (-1.37 to 2.18)	-0.85 (-2.62 to 0.93)	1.25 (-1.07 to 3.58)
QLQ-STO22 pain scale†	-8.21 (-9.91 to -6.51)	-5.64 (-7.34 to -3.94)	-2.57 (-4.72 to -0.41)

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 kokkuvõtte¹ kohaselt:</p> <p>Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis kemoterapiaga on hinnatud kliinilistes uuringutes 4258 I erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil, kes said pembrolizumabi annuses 200 mg, 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedamad kõrvaltoimed iiveldus (52%), aneemia (51%), kõhulahtisus (36%), väsimus (35%), neutropeenia (31%), kõhukinnisus (31%), oksendamine (30%), vähenenud söögiisu (28%) ja alopeetsia (26%). 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli NSCLC patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 67% ja ainult kemoterapia puhul 66%, HNSCC patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 85% ja kemoterapia pluss tsetuksimabi puhul 84%, söögitoru kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 86% ja ainult kemoterapia puhul 83%, TNBC-ga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 80% ja ainult kemoterapia puhul 77%, emakakaelavähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 82% ja kemoterapia (koos bevatsizumabiga või ilma) puhul 75% ning maovähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoterapia koos trastuzumabiga või ilma) puhul 75% ja kemoterapia koos trastuzumabiga või ilma puhul 79%.</p> <p>Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab monoterapiaga ravitud patsientidel* tabelina (osaline väljavõte tooteinfo¹ tabelist 2):</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infektsioonid ja infestatsioonid</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>Pneumoonia</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Vere ja lümfisüsteemi häired</td> </tr> </table>		Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga		Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	-	Sage	Pneumoonia		Vere ja lümfisüsteemi häired
	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga										
	Infektsioonid ja infestatsioonid										
Väga sage	-										
Sage	Pneumoonia										
	Vere ja lümfisüsteemi häired										

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

	Sage	vere kreatiniinisalduse suurenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere bilirubiinisalduse suurenemine
	*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Vt eelnevat lõiku.	
Rasked kõrvaltoimed	Kooskõlas uuringupublikatsioonis ² tooduga oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumab kombinatsioonravi grupis 59% ja kemoterapia grupis 51%. Tõsiseid raviga seostatud kõrvaltoimeid oli pembrolizumab kombinatsioonravi grupis 23% ja kemoterapia grupis 19% ² .	
Võimalikud tüsistused		
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><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>livelduse 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 ekvivalentselt muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.</p> <p>Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.</p> <p>Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral⁵.</p>		

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. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenused (ravimiteenused)	323R Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur.	
2.		

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	Ravi-juhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1.ESMO	2023 v1.2 oktoober 2023 ⁷	ESMO maovähi juhised 2022 on koostatud ja avaldatud enne uuringu Keynote 859 tulemuste publitseerimist oktoobris 2023. ESMO living guideline v1.2 seisuga oktoober 2023 sisaldab uuringu Keynote 859 andmeid HER2-negatiivse mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi 1.ravirea ravialgoritmis. See ravijuhis kajastab pembrolizumab soovitusel registreeritud patsiendipopulatsioonil PD-L1 CPS \geq 1 ja ei too eraldi välja taotletavat kitsendatud patsiendipopulatsiooni PD-L1 CPS \geq 10.	registreeritud patsiendipopulatsioonil PD-L1 CPS \geq 1: [I,B; MCBS 3] Arvutades ESMO metoodika kohaselt MCBS skoori taotletud patsiendipopulatsioonile PD-L1 CPS\geq10 saame väärtuseks 4 (mediaan OS võit 3,9 kuud, OS HR 0,65 (95% UV 0,53; 0,79)	

2.NCCN	2.2023 ⁶	NCCN maovähi juhise 2023.2 on koostatud ja avaldatud augustis 2023.a. enne uuringu Keynote 859 tulemuste publitseerimist oktoobris 2023. Edastame Tervisekassale juhise, kui see uuendatakse.	
--------	---------------------	--	--

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.

Kaugmetastaasidega maovähi patsientide elulemus on äärmiselt madal. Eesti Vähiregistri statistika⁵ kohaselt oli kaugmetastaasidega patsientide viie aasta suhteline vähielulemus Eestis 2015–2019 statistika alusel ainult 2%.

Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi-pembrolisumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 10 .

Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 10 , mille osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%², eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.

ESMO living guideline v1.2 seisuga oktoober 2023⁷ sisaldab uuringu Keynote 859 andmeid HER2-negatiivse mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi 1.ravirea ravialgoritmis.

See ravijuhis kajastab pembrolizumab soovitus registreeritud patsiendipopulatsioonil PD-L1 CPS ≥ 10 ja ei too eraldi välja taotletavat kitsendatud patsiendipopulatsiooni PD-L1 CPS ≥ 10 . **Arvutades ESMO metoodika kohaselt MCBS skoori taotletud patsiendipopulatsioonile PD-L1 CPS ≥ 10 saame väärtuseks 4** (mediaan OS võit 3,9 kuud, OS HR 0,65 ja elukvaliteedi säilimine)

NCCN juhise seisuga august 2023 ei ole veel uuendatud uuringu Keynote 859 andmete valguses, kuna need avaldati peale juhise uuendamist, oktoobris 2023.a. Edastame Tervisekassale 2024.a. uuendatud juhise.

Taotletud patsiendipopulatsioonis (PD-L1 CPS ≥ 10) oli uuringu Keynote 859 andmete² alusel

- Üldelulemuse riskitiheduste suhe OS HR 0,65 (95% UV 0,53; 0,79)
- Üldelulemuse mediaan pembrolizumab kombinatsioonravi grupis oli 15,7 kuud ja kemoteraapia grupis 11,8 kuud.

- Progressioonivaba elulemuse riskitiheduste suhe PFS HR 0,61 (95% UV 0,51; 0,76)¹
- PFS mediaan pembrolizumab kombinatsioonravi grupis oli 8,1 kuud ja kemoteeraapia grupis 5,6 kuud².
- Parim objektiivne ravivastus ORR pembrolizumab kombinatsioonravi grupis oli 61% ja kemoteeraapia grupis 43%¹.
- Ravivastuse mediaankestus pembrolizumab kombinatsioonravi grupis oli 10,9 kuud ja kemoteeraapia grupis 5,8 kuud².

Kooskõlas uuringupublikatsioonis² tooduga oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumab kombinatsioonravi grupis 59% ja kemoteeraapia grupis 51%. Tõsiseid raviga seostatud kõrvaltoimeid oli pembrolizumab kombinatsioonravi grupis 23% ja kemoteeraapia grupis 19%².

Antud uuringule toetudes pikenes patsientide üldine elulemus ning ravist tingitud kõrvaltoimed olid standardraviga võrreldavad. 18-nädalase jälgimisperisoodi jooksul ilmnas pembrolizumabi saanud patsientide grupis sarnane üldine terviseskoori hinnang QLQ-C30 küsimustikus ja pembrolizumab patsientidel paremus QLQ-STO22 valu skaalal².

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

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

Täiskasvanutel on KEYTRUDA (pembrolizumab) soovitatav annus kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolustus 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>	
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal</i>	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja

<i>antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	keemiaravi tähenduses).
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>	Konkreetseid juhiseid ei ole.
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>	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus 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

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Pembrolisumaabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis

	<p>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	31	Mediaan ravi kestus pembrolizumab grupis oli 6,7 kuud (9,7 kolmenädalast ravitsükli) ² .	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. 39*9,7=378
2. aasta	31	Sama	Sama
3. aasta	31	Sama	Sama
4. aasta	31	Sama	Sama
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Aastas saab esmasdiagnoosi umbes 370 maovähi patsienti, kellest 37% on metastaatilised. $370*37\%=137$			
Umbes 30% söögitoru ühenduskoha ja 15% mao vähkidest on HER2 positiivsed (hinnanguline keskmine 20%). $137*(1-20\%)=110$			
Hinnanguliselt on 80% kauglearenenud maovähiga patsientidest esimeses raviliinis ECOG staadiumitega 0-1. $110*80\%=88$			
PD-L1 CPS ≥ 10 osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35% ² . $88*35\%=31$			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel			
<i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida <u>konkreetsetesse raviasutustesse</u>, 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	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel	

		pole ette prognoositav.
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	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
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
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Ei ole kohaldatav.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Ei ole tegu uute ravijuhtudega.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi	Ei

<p><i>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>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>	Ei
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	Ei ole kohaldatav.
<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 müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole:

Andres Mürsepp,

Merck Sharp & Dohme OÜ
A.H, Tammsaare tee 47,
Tallinn 11316
email: andres_muursepp@merck.com
tel : 50 99 207

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloo hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloo 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 <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 meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Näidustuse eeldatav registreerimine toimub 2023.a lõpuks ja teiste asutuste hinnangud ei ole veel kättesaadavad.		

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest

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

⁹ Kättesaadav:

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

<p>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: 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></p> <p><i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i></p> <p><i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>
<p>Ei ole kohaldatav</p>

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><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></p>	<p>Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt registreeritud näidustusele.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><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></p>	<p>Ebatõenäoline. Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine. Ravimi kasutamine haiguse progressiooni ja/või patsiendi üldseisundi halvenemisel ei ole näidustatud.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Ei ole kohaldatav.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Ei</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
<p></p>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

1. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
2. Rha SY, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Oct 19:S1470-2045(23)00515-6. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Online ahead of print.
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00515-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00515-6/fulltext)
3. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/
4. Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne taotletud näidustusele.
Veel pole kättesaadav, oodatavalt detsember 2023.
5. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015-2019. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2022.
https://www.tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf
6. NCCN ravijuhis
2023.2. (29. august 2023) Gastric Cancer.
www.nccn.org

See 29.august 2023 seisuga olev ravijuhis ei sisalda veel uuringu Keynote 859 andmeid, mis avaldati oktoobris 2023.a.

7. ESMO ravijuhis v1.2 oktoober 2023
To cite this living guideline, please include the original Clinical Practice Guideline citation "Ann Oncol 2022;33(10):1005-1020" and this online publication, including date and version number: "ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.2 October 2023"

This living guideline was prepared by F Lordick, L Candia Montero, L Castelo-Branco, G Pentheroudakis, C Sessa and E Smyth, on behalf of the Clinical Practice Guideline author group.

<https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline>

See ravijuhis kajastab pembrolizumab soovitus registreeritud patsiendipopulatsioonil PD-L1 CPS \geq 1 ja ei too eraldi välja taotletavat kitsendatud patsiendipopulatsiooni PD-L1 CPS \geq 10.

8. <https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/her2-in-gastric-cancer#:~:text=HER2%20is%20overexpressed%20in%20about%2030%25%20of%20intestinal,and%2015%25%20of%20gastric%20cancers%20show%20HER2%20positivity.>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2023
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Andres Mürsepp</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>