

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS)
1.2 Taotleja postiaadress	Vallikraavi 10, 51003 Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 7319821
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoloogia@gmail.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Jana Jaal
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+372 7319821
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Jana.Jaal@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	309R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteraapiakuur
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁶
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>
<p>Taotluse eesmärgiks on lisada loetellu pembrolisumaab patsientidele, kellel on lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk (<i>metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC</i>), kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne pembrolisumaabiga ravi alustamist olema saanud ka nende mutatsioonide heakskiidetud ravi.</p>

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Pembrolisumaab on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi (<i>metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC</i>) raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne pembrolisumaabiga ravi alustamist olema saanud ka nende mutatsioonide heakskiidetud ravi.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C34
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	
<i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Näidustuse aluseks on metastaseerunud IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähk. Sellises staadiumis kopsuvähi puhul võivad esineda metastaasid teises kopsus, pleural, perikardis ning teistes rindkerevälistes elundites (sagedamini nt maksas, luudes, neerupealistes, peaaigus). Metastaseerunud IV staadiumi kopsuvähi puhul on 5-aasta elulemus ca 1% (www.cancer.org), mistõttu on väga oluline uute, efektiivsete ning elu pikendavate ravimite kasutuselevõtt.</p>	

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus
<p>Uuringuid otsiti PubMed-ist (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Otsingu märksõnadeks olid „<i>nsclc, pembrolizumab, previously teated, docetaxel</i>“, valikukriteeriumiks oli kliiniline avaldatud uuring.</p> <p>Otsingu tulemusel leiti 1 II/III faasi uuring¹:</p>

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19.

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuringu raames hinnati 2699 patsiendi sobivust, 2222-l patsiendil oli võimalik hinnata kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni. Kasvajakude oli PD-L1 negatiivne 747-l patsiendil ning PD-L1 positiivne 1475-l patsiendil (hinnatud patsientidest 66,4%-l). Kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli 1-49% 842-l patsiendil (hinnatud patsientidest 37,9%-l) ning $\geq 50\%$ 633-l patsiendil (hinnatud patsientidest 28,5%-l).</p> <p>Uuringusse hõlmati 1034 patsienti, kellel esines metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk ning kes olid varem saanud keemiaravi plaatinat sisaldava raviskeemi järgi. Patsientidel esines positiivne PD-L1 ekspressioon (PD-L1 ekspressiooni osakaal oli 1-49%, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit). EGFR aktivatsiooni mutatsiooniga või ALK translokatsiooniga patsientidel oli esinenud haiguse progresseerumine ka nende mutatsioonide puhul heakskiidetud ravi ajal enne pembrolisumaabi manustamist.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolisumaabi annuses 2 mg/kg (n=345) või 10 mg/kg (n=346) iga 3 nädala järel või dotsetakseeli annuses 75 mg/m² iga 3 nädala järel (n=343) kuni haiguse progresseerumiseni või mittevastuvõetava toksilisuseni.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Pembrolisumaabi monoterapia, soovitatav annus on 2 mg/kg, manustatuna veenisiseselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Dotsetakseeli monoterapia 75mg/m² iv, iga 3 nädala järel.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Avaldatud uuringu andmete alusel (<i>cut of date</i> 30.09.15) oli jälgimisperioodi pikkuse mediaan 13,1 kuud (vahemikus 8,6-17,7).</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks olid üldine ja progressioonivaba elulemus nii kogu uuritavate grupis (PD-L1 ekspressiooni osakaal $\geq 1\%$) kui ka patsientide grupis, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli $\geq 50\%$.</p>

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Kogu uuringugrupis oli üldise elulemuse mediaan 10,4 kuud (95% usaldusvahemik (UV) 9,4-11,9) grupis kes said pembrolisumaabi 2mg/kg, 12,7 kuud (95% UV 10,0-17,3) grupis kes said pembrolisumaabi 10mg/kg ning 8,5 kuud (95% UV 7,5-9,8) grupis kes said dotsetakseeli.

Kogu uuringugrupis oli riskimäär võrreldes dotsetakseeliga 0,71 (95% UV 0,58-0,88, $p=0,0008$) grupis kes said pembrolisumaabi 2mg/kg ning 0,61 (95% UV 0,49-0,75, $p<0,0001$) grupis kes said pembrolisumaabi 10mg/kg.

Patsientide grupis, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli $\geq 50\%$, oli üldise elulemuse mediaan 14,9 kuud (95% UV 10,4- ei olnud saavutatud) grupis kes said pembrolisumaabi 2mg/kg, 17,3 kuud (95% UV 11,8- ei olnud saavutatud) grupis kes said pembrolisumaabi 10mg/kg ning 8,2 kuud (95% UV 6,4-10,7) grupis kes said dotsetakseeli.

Patsientide grupis, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli $\geq 50\%$, oli riskimäär võrreldes dotsetakseeliga 0,54 (95% UV 0,38-0,77, $p=0,0002$) grupis kes said pembrolisumaabi 2mg/kg ning 0,5 (95% UV 0,36-0,70, $p<0,0001$) grupis kes said pembrolisumaabi 10mg/kg.

Kogu uuringugrupis oli progressioonivaba elulemuse mediaan 3,9 kuud (95% UV 3,1-4,1) grupis kes said pembrolisumaabi 2mg/kg, 4,0 kuud (95% UV 2,7-4,3) grupis kes said pembrolisumaabi 10mg/kg ning 4,0 kuud (95% UV 3,1-4,2) grupis kes said dotsetakseeli.

Kogu uuringugrupis oli riskimäär võrreldes dotsetakseeliga 0,88 (95% UV 0,74-1,05, $p=0,07$) grupis kes said pembrolisumaabi 2mg/kg ning 0,79 (95% UV 0,66-0,94, $p<0,004$) grupis kes said pembrolisumaabi 10mg/kg.

Patsientide grupis, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli $\geq 50\%$, oli progressioonivaba elulemuse mediaan 5,0 kuud (95% UV 4,0-6,5) grupis kes said pembrolisumaabi 2mg/kg, 5,2 kuud (95% UV 4,1-8,1) grupis kes said pembrolisumaabi 10mg/kg ning 4,1 kuud (95% UV 3,6-4,3) grupis kes said dotsetakseeli.

Patsientide grupis, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli $\geq 50\%$, oli riskimäär võrreldes dotsetakseeliga 0,59 (95% UV 0,44-0,78, $p=0,0001$) grupis kes said pembrolisumaabi 2mg/kg ning 0,59 (95% UV 0,45-0,78, $p<0,0001$) grupis kes said pembrolisumaabi 10mg/kg.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Uuringu teisesteks tulemusnäitajateks olid objektiivse ravivastuse määr, selle kestus ja ohutus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Kogu uuringugrupi objektiivse ravivastuse määrad olid 18% grupis kes said pembrolisumaabi 2mg/kg, 18% grupis kes said pembrolisumaabi 10mg/kg ja 9% grupis kes said dotsetakseeli.</p> <p>Patsientide grupis, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli $\geq 50\%$, olid objektiivse ravivastuse määrad vastavalt 30%, 29% ja 8% (pembrolisumaabi monoterapia võrreldes dotsetakseeliga $p < 0,0001$).</p> <p>Ravivastuse kestuse mediaan ei olnud pembrolisumaabi saanud patsientide gruppides uuringu avaldamise hetkel saavutatud, dotsetakseeli saanud patsientide grupis oli see 8 kuud (kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal $\geq 50\%$) ning 6 kuud (kogu uuringugrupis).</p>

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta					
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus					
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus				
Väga sage ($\geq 1/10$)	Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolisu- maab (n=339) 2mg/kg	Pembrolisu- maab (n=343) 10mg/kg	Dotsetakseel (n=309)	
	söögiisu langus	14%	10%	16%	
	väsimus	14%	14%	25%	
	iiveldus	11%	9%	15%	
	nahalööve	9%	13%	5%	
	kõhulahtisus	7%	6%	18%	
	asteenia	6%	6%	11%	
	stomatiit	4%	2%	14%	
	aneemia	3%	4%	13%	
	alopeetsia	1%	1%	33%	
	neutropeenia	<1%	<1%	14%	
	<p>Tabelis on toodud sagedasemate (esinevad $\geq 1/10$ patsiendist) kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine.</p> <p>Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolisumaabi 2mg/kg grupis 63%, 10mg/kg grupis 66% ja dotsetakseeli grupis 81%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 4% patsientidest pembrolisumaabi 2mg/kg grupis, 5% 10mg/kg grupis ning 10% patsientidest dotsetakseeli</p>				

	grupis.																																																				
Immuunreaktsioonid (≥2 patsiendil)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th>Pembrolisu- maab (n=339) 2mg/kg</th> <th>Pembrolisu- maab (n=343) 10mg/kg</th> <th>Dotsetakseel (n=309)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hüpotüreos</td> <td>8%</td> <td>8%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>pneumoniit</td> <td>5%</td> <td>4%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>hüpertüreos</td> <td>4%</td> <td>6%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>koliit</td> <td>1%</td> <td>1%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>nahareaktsioonid</td> <td>1%</td> <td>2%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>pankreatiit</td> <td>1%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>neerupealise puudulikkus</td> <td>1%</td> <td>1%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>müosiit</td> <td>1%</td> <td><1%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td>türeoidiit</td> <td>1%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>hepatiit</td> <td><1%</td> <td>1%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>hüpfüsiit</td> <td><1%</td> <td><1%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>I tüüpi diabeet</td> <td><1%</td> <td>1%</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelis on toodud kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine. Immuunreaktsioone (kõik raskusastmed) esines pembrolisumaabi saanud haigete hulgas sagedamini: 2mg/kg pembrolisumaabi grupis 20% ning 10mg/kg grupis 19%.</p>	Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolisu- maab (n=339) 2mg/kg	Pembrolisu- maab (n=343) 10mg/kg	Dotsetakseel (n=309)	hüpotüreos	8%	8%	1%	pneumoniit	5%	4%	2%	hüpertüreos	4%	6%	1%	koliit	1%	1%	0%	nahareaktsioonid	1%	2%	1%	pankreatiit	1%	0%	0%	neerupealise puudulikkus	1%	1%	0%	müosiit	1%	<1%	<1%	türeoidiit	1%	0%	0%	hepatiit	<1%	1%	0%	hüpfüsiit	<1%	<1%	0%	I tüüpi diabeet	<1%	1%	0%
Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolisu- maab (n=339) 2mg/kg	Pembrolisu- maab (n=343) 10mg/kg	Dotsetakseel (n=309)																																																		
hüpotüreos	8%	8%	1%																																																		
pneumoniit	5%	4%	2%																																																		
hüpertüreos	4%	6%	1%																																																		
koliit	1%	1%	0%																																																		
nahareaktsioonid	1%	2%	1%																																																		
pankreatiit	1%	0%	0%																																																		
neerupealise puudulikkus	1%	1%	0%																																																		
müosiit	1%	<1%	<1%																																																		
türeoidiit	1%	0%	0%																																																		
hepatiit	<1%	1%	0%																																																		
hüpfüsiit	<1%	<1%	0%																																																		
I tüüpi diabeet	<1%	1%	0%																																																		
Rasked kõrvaltoimed	<p>Raskeid kõrvaltoimeid (raskusastmed 3-5) esines 2mg/kg pembrolisumaabi grupis 13%, 10mg/kg grupis 16% ning dotsetakseeli grupis 35%.</p> <p>Surmaga lõppenud juhte esines 2mg/kg pembrolisumaabi grupis 3-l patsiendil, 10mg/kg pembrolisumaabi grupis 3-l patsiendil ja dotsetakseeli grupis 5-l patsiendil.</p>																																																				
Võimalikud tüsistused																																																					
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi																																																					
<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>Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormoone:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. 																																																					

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotletava tervishoiuteenuse näidustuse on 23.06.15 heaks kiitnud EMA (*European Medicines Agency*) CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) komitee ning 02.10.15 FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) poolt.

Seetõttu on vastav ravi võimalik nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas alates 2015.

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) raport vastava näidustuse kohta avaldatakse jaanuaris 2017.

5. Tõendus põhisisus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Standardne II valiku keemiaravi (Teenus: kopsukasvajate kemoterapiakuur)	309R	Taotluse aluseks olevas II/III-faasi uuringus on hinnatud immuunravi efektiivsust võrreldes standardse II valiku keemiaraviga (dotsetakseeliga) selekteeritud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga (<i>metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC</i>) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinesid EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, olid enne pembrolisumaabiga ravi alustamist saanud nende mutatsioonide heakskiidetud ravi.
Taotletav II valiku ravi nivolumaabiga (taotlust menetletakse edasi 2017. aastal)		CheckMate 017 ² on III-faasi uuring, mis võrdles nivolumaabi dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina. Kokkuvõttes näitas uuring, et võrreldes dotsetakseeli saanud haigetega oli nivolumaabi saanud haigetel pikem üldine elulemus, suurem ravivastuse määr ja pikem progressioonivaba elulemus sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest. CheckMate 057 ³ on III-faasi uuring, mis võrdleb nivolumaabi dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise mittelamerakulise mitteväikerakk-

		kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina. Kokkuvõttes näitas uuring, et võrreldes dotsetakseeli saanud haigetega oli nivolumaabi saanud haigetel pikem üldine elulemus, kusjuures kõikides PD-L1 ekspressiooni taseme alagruppides ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$) oli nivolumaab efektiivsem kui dotsetakseel.		
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)	2017	Eelnevat ravi saanud metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga haigetel (<i>metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC</i>) on näidustatud pembrolisumaab, kui kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal on $\geq 1\%$ ning patsient ei ole varem pembrolisumaabi saanud.		I kategooria tõendus põhise
2. ESMO ravijuhis ⁴	2016	Pembrolisumaab on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi (<i>metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC</i>) raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe plaatinat sisaldava keemiaravi skeemiga.		IA kategooria tõendus põhise; ESMO-MCBC skoor 3, kui PD-L1 oskaal $>1\%$ ning skoor 5, kui PD-L1 oskaal $>50\%$.
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega				
<p><i>II valiku keemiaravi:</i></p> <p>Taotluse aluseks olevas II/III-faasi uuringus¹ on hinnatud immuunravi efektiivsust võrreldes standardse II valiku keemiaraviga (dotsetakseeliga) selekteeritud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga (<i>metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC</i>) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinesid EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, olid enne pembrolisumaabiga ravi alustamist saanud nende mutatsioonide heakskiidetud ravi. Ravist tingitud kõrvaltoimeid (kõik raskusastmed ja raskusastmed 3-5) esineb pembrolisumaabi saanud haigetel vähem, kuid samas esineb sellele ravimiklassile (immuunkontrollpunkti inhibiitorid) omaseid spetsiifilisi kõrvaltoimeid (immuunreaktsioone) rohkem (vt lisaks 4.3.1). Uuringu andmetel on selles selekteeritud grupis pembrolisumaabi monoterapia võrreldes</p>				

standardse II valiku keemiaraviga (dotsetakseeliga) oluliselt efektiivsem ning vähem kõrvaltoimeid tekitav. Seetõttu võib öelda, et võrdväärseid keemiaravi alternatiive sellel haigete grupil ei ole.

Immuunravi:

CheckMate 017² on III-faasi uuring, mis võrdles nivolumaabi dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina. Kokkuvõttes näitas uuring, et võrreldes dotsetakseeli saanud haigetega oli nivolumaabi saanud haigetel pikem üldine elulemus, suurem ravivastuse määr ja pikem progressioonivaba elulemus sõltumata PD-L1 ekspresiooni tasemest.

CheckMate 057³ on III-faasi uuring, mis võrdleb nivolumaabi dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina. Kokkuvõttes näitas uuring, et võrreldes dotsetakseeli saanud haigetega oli nivolumaabi saanud haigetel pikem üldine elulemus, kusjuures kõikides PD-L1 ekspresiooni taseme alagruppides ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$) oli nivolumaab efektiivsem kui dotsetakseel.

Eelnimetatud uuringutes ei olnud PD-L1 ekspresiooni esinemine vajalik uuringusse kaasamiseks. Seetõttu on haigete grupid heterogeensemad, sisaldades nii PD-L1 negatiivseid, kui ka PD-L1 positiivseid kasvajakuid. Samuti on immuunravi efektiivsust hinnatud erineva PD-L1 ekspresiooni läve alusel ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$) ning uuringusse ei olnud kaasatud varasemat EGFR türosiinkinaasi ja ALK inhibiitoreid saanud haigeid.

Kuna taotluse aluseks olevas uuringus on immuunravi (pembrolisumaabi) efektiivsust hinnatud väga selekteeritud grupis (kasvajakude PD-L1 positiivne, EGFR aktivatsiooni mutatsiooniga või ALK translokatsiooniga patsiendid olid saanud nende mutatsioonide puhul heakskiidetud ravi enne pembrolisumaabi manustamist), võib öelda, et võrdväärseid immuunravi alternatiive sellel haigete grupil ei ole.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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).

Pembrolisumaabi manustatakse intravenoosse infusioonina 2mg/kg 30 minuti jooksul. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

Ravimit manustatakse 3 nädalaste vahedega.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise	Konkreetseid juhiseid ei ole. Mahud sõltuvad

<p>kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>patsientide arvust, kellel on metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk (kasvajakude PD-L1 positiivne, EGFR aktivatsiooni mutatsiooniga või ALK translokatsiooniga patsiendid on saanud nende mutatsioonide puhul heakskiidetud ravi enne pembrolisumaabi manustamist) ning kelle üldseisund (ECOG 0 ja 1) võimaldab II ja enama valiku medikamentoosse ravi läbiviimist.</p>
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed.</p> <p>Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p>	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Kopsuvähi ravis ei ole vastavat teenust Eestis osutatud (v.a. kliiniliste uuringute raames). Eesti Haigekassa on lisanud vastava teenuse (ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal, kood 237R) 2017. aastal kehtima hakkavasse tervishoiuteenuste loetellu patsientidele, kellel on kaugelarenenud melanoom.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhi (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Pembrolisumaabi manustatakse 1 kord iga kolme nädala järel (kokku kuni 35 ravikuuri).	
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	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu,	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv

	<i>isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	<i>et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	aastas kokku
1. aasta	43	4,7	202
2. aasta	43	4,7	202
3. aasta	45	4,7	212
4. aasta	47	4,7	221

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Eestis haigestub kopsuvähki ligikaudu 817 inimest aastas (2010-2014 keskmine). Ligikaudu 50%-l kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus levinud staadiumis (ca 408 patsienti IV staadiumis). Mitteväikerakk-kopsuvähk moodustab ca 80% kõikidest juhtudest (ca 326 IV staadiumis patsienti). I valiku keemiaravi saab ligikaudu 80% haigetest (ca 260 patsienti) ning ligikaudu 50% patsientidest sobivad kirjutuse põhjal järgnevas II valiku keemiaraviks.⁵ Seega vajaksid Eestis II valiku ravi ligikaudu 130 patsienti aastas. Keskmiselt pooled nendest patsientidest (ca 65 patsienti) võiksid raviga alustamise hetkel olla heas üldseisundis (ECOG 0 ja 1). Vastavalt taotluse aluseks olevale uuringule on ligikaudu 66%-l haigetest kasvajakude PD-L1 positiivne (ca 43-l patsiendil), kusjuures PD-L1 ekspressiooni osakaal 1-49% võiks olla ligikaudu 38%-l (ca 25-l patsiendil) ning $\geq 50\%$ 28%-l haigetest (ca 18-l patsiendil). Seega vajaksid Eestis II valiku ravi pembrolisumaabiga ligikaudu 43 patsienti aastas.

Enamasti ongi tegemist eelmisel aastal diagnoositud juhtudega, sest värskest diagnoositud juhtudel kasutatakse I valiku ravi, mille ajaline kestus võiks jääda ligikaudu 1 aasta juurde.

Taotluse aluseks oleva uuringu kohaselt oli ravi kestuse mediaan nii 2mg/kg kui ka 10mg/kg pembrolisumaabi grupis 3,5 kuud ehk ligikaudu 14 nädalat, mille jooksul on võimalik ravimit manustada ligikaudu 4,7 korda.

Arvestades, et kopsuvähki haigestumine ei ole viimasel kümnendil oluliselt muutunud, võiks ravi vajavate patsientide arv edasiste aastate jooksul jääda enam-vähem samaks või minimaalselt suureneeda arvestades elanikkonna vananemist ning üldist vähki haigestumise tõusu.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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>	<i>15 pt aastas</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>14 pt aastas</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>14 pt aastas</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 1 tund, 7415 Teenusele lisandub biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823, ▪ Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. <p>Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud ning heaks kiidetud testiga: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit.</p>
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 1 tund, 7415
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Asendab standardset II valiku keemiaravi teenuses „kopsukasvajate kemoteraapiakuur“ 309R.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhut lisandub?</i>	Teenuse puhul ei lisandu uusi ravijuhute, sest haigetele tehakse keemiaravi asemel immuunravi pembrolisumaabiga.
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>	-
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u> <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetuslehest väiksemat kestust (kui isik käib vaatamata diagnoosile ja ravile tööl). Põhjuseks taotletava ravi suurem efektiivsus.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole võimalik hinnata.

11. Kulud ja kulutõhusus		
11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus		
<p>Hinnatakse eraldi. Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole: Andres Mürsepp, Merck Sharp & Dohme OÜ A.H,Tammsaare tee 47, Tallinn 11316 email: andres_muursepp@merck.com</p>		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raporti suhtes palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
-		
-		
-		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Standardse ning elu pikendava kasvajakasvatuse ravi puhul ei peaks patsiendi omaosalust üldse olema.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse tõenäosus	väärkasutamise	<p>Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p> <p>Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldada tingimus: Pembrolisumaab on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise</p>

	mitteväikerakk-kopsuvähi (<i>metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC</i>) raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne pembrolisumaabiga ravi alustamist olema saanud ka nende mutatsioonide heakskiidetud ravi.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Puudub, kui eelpool mainitud tingimus sisse viia.
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>	Patsiendi isikupära (kasvajakoe PD-L1 positiivsus, EGFR aktivatsiooni mutatsiooniga või ALK translokatsiooniga patsiendid on saanud nende mutatsioonide puhul heakskiidetud ravi enne pembrolisumaabi manustamist) on arvestatud teenuse kohaldamise tingimuste juures.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldada tingimus:</p> <p>Pembrolisumaab on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi (<i>metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC</i>) raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne pembrolisumaabiga ravi alustamist olema saanud ka nende mutatsioonide heakskiidetud ravi.</p>	

13. Kasutatud kirjandus

1. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med 2015;373:123-35.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med 2015;373:1627-39.
4. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Papat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee. *Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.
5. Gerber DE, Rasco DW, Le P, Yan J, Dowell JE, Xie Y. Predictors and impact of second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the United States: real-world considerations for maintenance therapy. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2011;6:365-71.

Taotluse esitamise kuupäev	31.12.16
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Jana Jaal (allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	