

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	7319800
1.4 Taotleja e-posti aadress	peeter.padrik@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Peeter Padrik
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	7319800
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	peeter.padrik@kliinikum.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Uus teenus
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgses adjuvantraviks.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

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

- 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 ja efektiivne raviskeem :

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana operatsiooni järgseks adjuvantraviks.

Kõrge riskiga patsiendid on II ja III staadiumis kolmiknegatiivse (negatiivsed on nii östrogeen-, progesteron- ja HER2 retseptorid tuumori koes) rinnavähiga. Kolmiknegatiivse rinnavähi medikamentoosse ravi võimalusteks ongi seni olnud vaid keemiaravi, tegemist on aga agressiivsete ja ravile halvasti alluvate kasvajatega.

Neoadjuvant ja adjuvantravi eesmärgiks on tervendav ravi, st. patsiendi vabastamine kasvajast.

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

Eeldatav näidustus (EMA registreerimine eeldatavalt märts-aprill 2022):

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga on näidustatud kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana operatsiooni järgseks adjuvantraviks.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

<p>ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C50 – rinna pahaloomuline kasvaja</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Taotletava ravi näidustus: kõrge riskiga patsiendid II ja III staadiumis kolmiknegatiivse (negatiivsed on nii östrogeen-, progesteron- ja HER2 retseptorid tuumori koes) rinnavähiga. Kolmiknegatiivsed rinnavähid moodustavad kõikidest esmastest rinnavähi juhtudest 10-15%. Kolmiknegatiivne rinnavähk on teistest rinnavähi vormidest agressiivsem ja halvema kuluga, sest medikamentoosse ravina saab kasutada vaid keemiaravi, hormoonravi ja HER2-blokeeriv ravi ei toimi. Kolmiknegatiivne rinnavähk on sagedasem ka noorematel naistel ja sagedasim rinnavähi alamvorm pärilike geenimutatsiooniga (BRCA1/2) naistel. Immuunravi pembrolizumabi näol on uus ravivõimalus kolmiknegatiivse rinnavähi raviks lisatuna keemiaravile. Kõrge riskiga II ja III staadiumi kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientidel on operatsioonieelne neoadjuvantravi suunatud kasvaja algkolde ja regionaalsete metastaaside vähendamisele, samuti võimalike levinud mikrometastaaside hävitamisele. Operatsioonijärgne adjuvantravi on suunatud võimalike organismi jäänud mikrometastaaside hävitamisele. Nii neoadjuvantravi kui adjuvantravi on suunatud patsiendi tervistumisele, sel eesmärgil on ravi võimalik teostada vaid üks kord, sest makrometastaaside tekkel on ravi juba palliatiivne. Seetõttu peavad nii neo- kui adjuvantravi olema maksimaalselt efektiivsed, et anda patsiendile maksimaalne paranemisvõimalus.</p>	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising 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 „early triple negative breast cancer“ AND „pembrolizumab“, filtriks oli III-faasi avaldatud uuring.

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

Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910549>

Ülal toodud publikatsioon kajastab taotletud ravi faas 3 registreerimisuuringu Keynote 522 esimest ja teist vaheanalüüsi (andmete jälgimisaja lõpuga 24.september 2018 ja 24.aprill 2019, vastavalt).

Taotluse esitamise hetkel on uuringu Keynote 522 pikajaaliseima jälgimisajaga andmeteks uuringu neljas vaheanalüüs (andmete jälgimisaja lõpuga 23.märts 2021).

Neljanda vaheanalüüsi andmed on esitletud ESMO Virtuaalsel Plenaariumil juulis 2021 (taotluse viited 2,3), samuti üle vaadatud ja kinnitatud Ameerika Ühendriikide ravimiameti FDA poolt vastavale tooteinfole juulis 2021 (taotluse viide 7).

Euroopa Ravimiameti poolne taotletud näidustuse registreerimise menetlemine toimub samuti neljanda vaheanalüüsi andmete alusel, eeldatav registreerimisaeg märts-aprill 2022.

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise 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>Taotletud ravi efektiivsust hinnati 3. faasi registreerimisuuringu KEYNOTE-522, mis oli randomiseeritud (2:1) topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli diagnoositud varem ravimata kõrge riskiga varjane kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk (tuumori suurus > 1 cm, ≤2 cm läbimõõduga lümfisõlmede haaratusega või tuumori suurus > 2 cm, kui lümfisõlmed ei olnud haaratud).</p> <p>Patsiendid hõlmati uuringusse olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonist.</p> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste tunnuste järgi: lümfisõlmede haaratus (positiivne või negatiivne), tuumori suurus ((T1/T2 vs. T3/T4) ja karboplatiini manustamise skeem (iga kolme nädala järel või iganädalaselt).</p> <p>Patsiendid randomiseeriti ravi harudesse suhtega 2:1. Randomiseeritud 1174 patsiendi põhilised näitajad olid ravi ja platseebogrupi vahel hästi tasakaalus¹. Väljavõtte uuringupublikatsioonist¹ :</p>
---	---

		Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*	
		Pembrolizumab– Chemotherapy (N=784)	Placebo– Chemotherapy (N=390)
Characteristic			
Age			
Median (range) — yr		49 (22–80)	48 (24–79)
<65 yr — no. (%)		701 (89.4)	342 (87.7)
Menopausal status — no. (%)			
Premenopausal		438 (55.9)	221 (56.7)
Postmenopausal		345 (44.0)	169 (43.3)
PD-L1 status — no. (%)[†]			
Positive		656 (83.7)	317 (81.3)
Negative		127 (16.2)	69 (17.7)
ECOG performance-status score — no. (%)[‡]			
0		678 (86.5)	341 (87.4)
1		106 (13.5)	49 (12.6)
Lactase dehydrogenase level — no. (%)			
≤ULN		631 (80.5)	309 (79.2)
>ULN		149 (19.0)	80 (20.5)
Administration of carboplatin — no. (%)			
Every 3 wk		335 (42.7)	167 (42.8)
Weekly		449 (57.3)	223 (57.2)
Primary tumor classification — no. (%)			
T1 to T2		580 (74.0)	290 (74.4)
T3 to T4		204 (26.0)	100 (25.6)
Nodal involvement — no. (%)			
Positive		405 (51.7)	200 (51.3)
Negative		379 (48.3)	190 (48.7)
Overall disease stage — no. (%)			
Stage II		590 (75.3)	291 (74.6)
Stage III		194 (24.7)	98 (25.1)
HER2 status score — no. (%)[§]			
0–1		595 (75.9)	286 (73.3)
2+		188 (24.0)	104 (26.7)

Patsiendid said ravi neoadjuvantravina ja adjuvantravina. Crossover kahe faasi vahel ei olnud lubatud.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Neli operatsioonieelset tsüklit pembrolizumabi annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul **kombinatsioonis karboplatiiniga**

- AUC 5 mg/mL/min iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul

või

- AUC 1.5 mg/mL/min iga nädal päeval 1, 8, ja 15 raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul.

ja kombinatsioonis paklitakseeliga

- 80 mg/m² iga nädal päeval 1, 8, ja 15 raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul.

Eelnevale järgnevalt 4 täiendavat operatsioonieelset tsüklit pembrolizumabi annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsüklite 5-8 jooksul, **kombinatsioonis**

	<ul style="list-style-type: none"> • doksorubitsiiniga 60 mg/m² või epirubitsiiniga 90 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsüklite 5-8 jooksul ja • tsüklofosfamiidiga 600 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsüklite 5-8 jooksul. <p>Eelnevale järgnevalt, operatsioonijärgselt, 9 täiendavat ravitsüklit pembrolizumabi annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval).</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Neli operatsioonieelset tsüklit platseebot (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul</p> <p>kombinatsioonis karboplatiiniga</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC 5 mg/mL/min iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul • AUC 1.5 mg/mL/min iga nädal päeval 1, 8, ja 15 raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul. <p>ja kombinatsioonis paklitakseeliga</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg/m² iga nädal päeval 1, 8, ja 15 raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul. <p>Eelnevale järgnevalt 4 täiendavat operatsioonieelset tsüklit platseebot 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsüklite 5-8 jooksul,</p> <p>kombinatsioonis</p> <ul style="list-style-type: none"> • doksorubitsiiniga 60 mg/m² või epirubitsiiniga 90 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsüklite 5-8 jooksul ja • tsüklofosfamiidiga 600 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsüklite 5-8 jooksul. <p>Eelnevale järgnevalt, operatsioonijärgselt, 9 täiendavat tsüklit platseebot (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval).</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu Keynote 522 publikatsiooni¹ kohaselt oli teise vaheanalüüsi (andmete jälgimisaja lõpp 24.aprill 2019) mediaan jälgimisajaks 15,5 kuud.</p> <p>Taotluse esitamise hetkel on uuringu Keynote 522 pikajaaliseima jälgimisajaga andmeteks uuringu neljas vaheanalüüs (andmete jälgimisaja lõpuga 23.märts 2021), mediaan jälgimisajaga 37,8 kuud².</p> <p>www.clinicaltrials.gov andmetel on uuringu lõpetamise kuupäevaks planeeritud 30.september 2025.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Uuringu esmased tulemusnäitajad olid</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. patoloogilise täieliku ravivastuse (pathological complete response, pCR) määr (ypT0/Tis ypN0) ja 2. sündmusvaba elulemus (event free survival, EFS).

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

1. patoloogilise täieliku ravivastuse (pathological complete response, pCR) määr (ypT0/Tis ypN0)

pCR pre-spetsifitseeritud analüüs toimus esimeses vaheanalüüsis, millega demonstreeriti statistiliselt oluline pCR suurenemine 13,6%¹.

Table 2. Pathological Complete Response, According to Pathological Stage.^{2*}

Variable	Pembrolizumab–Chemotherapy (N=401)	Placebo–Chemotherapy (N=201)	Estimated Treatment Difference [†] percentage points (95% CI)	P Value
Pathological stage ypT0/Tis ypN0				
No. of patients	260	103		
Percentage of patients with response (95% CI)	64.8 (59.9–69.5)	51.2 (44.1–58.3)	13.6 (5.4–21.8)	P<0.001

Tooteinfos on kajastatud neljanda vaheanalüüsi kirjeldavad andmed, mille kohaselt oli uuringugrupi pCR 63,0% ja võrdlusgrupis 55,6%⁷.

2. sündmusvaba elulemus (event free survival, EFS).

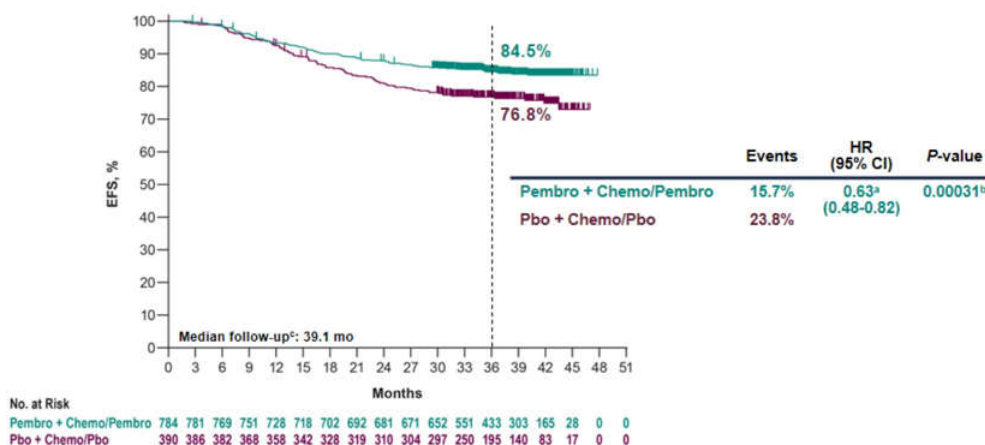
EFS on taotletud ravi kontekstis kõige olulisem esmane tulemusnäitaja, sest see kajastab kogu raviskeemi (neoadjuvant+adjuvantravi) tulemust ja sest see kajastab patsiendi haigusseisundi kulgu ajas. Eelnevaga kooskõlas on ESMO MCBS hinnangu metoodika kasutada OS tulemusi või OS puudumisel EFS tulemusi.

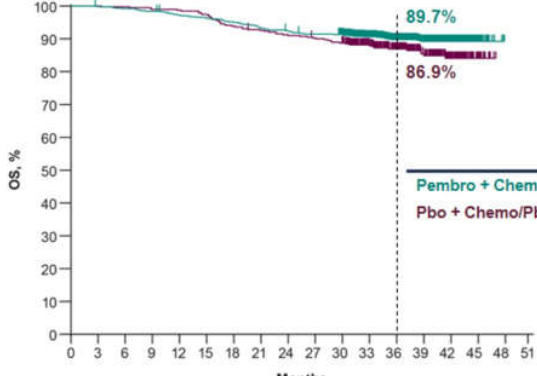
ESMO MCBS hinnang A⁵ taotletud ravile põhineb uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi tulemustele^{2,3,7}.

Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kohaselt^{2,3} (mediaan jälgimisaeg 37,8 kuud) oli sündmustevaba elulemuse (EFS) riskitiheduste suhe (HR) 0,63 (95% CI 0,48-0,82). See tähendab, et uuringuravimi grupis oli patsientide sündmuse risk 37% väiksem võrreldes võrdlusgrupiga.

36 kuu EFS määr oli uuringuravimi grupis 84,5% ja võrdlusgrupis 76,8%.

Statistically Significant and Clinically Meaningful EFS at IA4



4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Uuringu teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid patoloogilise täieliku ravivastuse määr alternatiivsete definitsioonide kohaselt (ypT0 ypN0 või ypT0/Tis) kogupopulatsioonis, patoloogilise täieliku ravivastuse määr kõigi definitsioonide kohaselt PD-L1 positiivsete patsientide hulgas, üldelulemus (overall survival, OS) kogu populatsioonis, üldelulemus (overall survival, OS) PD-L1 positiivsete patsientide hulgas ja ohutus ning elukvaliteet.																																																																					
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Kokkuvõtlikuse eesmärgil kajastame siinkohal üldelulemuse (overall survival, OS) tulemusi.</p> <p>Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kohaselt^{2,3} (mediaan jälgimisaeg 37,8 kuud) ei olnud üldelulemuse (OS) andmed veel küpsed, aga uuringuravim demonstreeris positiivset üldelulemuse (OS) trendi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • üldelulemuse (OS) riskitiheduste suhe (HR) 0,72 (95% CI 0,51-1,02). See tähendab, et uuringuravimi grupis oli trend patsientide surma riski osas 28% väiksem võrreldes võrdlusgrupiga. 36 kuu OS määr oli uuringuravimi grupis 89,7% ja võrdlusgrupis 86,9%. <p>Overall Survival</p>  <table border="1" data-bbox="989 1064 1484 1153"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events</th> <th>HR (95% CI)</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembro + Chemo/Pembro</td> <td>10.2%</td> <td>0.72^a</td> <td>0.03214^b</td> </tr> <tr> <td>Pbo + Chemo/Pbo</td> <td>14.1%</td> <td>(0.51-1.02)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>No. at Risk</p> <table border="1" data-bbox="486 1310 1125 1377"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> <th>45</th> <th>48</th> <th>51</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembro + Chemo/Pembro</td> <td>784</td> <td>782</td> <td>777</td> <td>770</td> <td>759</td> <td>752</td> <td>742</td> <td>729</td> <td>720</td> <td>712</td> <td>701</td> <td>586</td> <td>461</td> <td>323</td> <td>178</td> <td>30</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pbo + Chemo/Pbo</td> <td>390</td> <td>390</td> <td>389</td> <td>386</td> <td>385</td> <td>380</td> <td>366</td> <td>360</td> <td>354</td> <td>350</td> <td>343</td> <td>286</td> <td>223</td> <td>157</td> <td>89</td> <td>17</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uuringu ohutustulemused on kajastatud taotluse punkti 4.3.1. all.</p>		Events	HR (95% CI)	P-value	Pembro + Chemo/Pembro	10.2%	0.72 ^a	0.03214 ^b	Pbo + Chemo/Pbo	14.1%	(0.51-1.02)			0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	Pembro + Chemo/Pembro	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0	Pbo + Chemo/Pbo	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0
	Events	HR (95% CI)	P-value																																																																			
Pembro + Chemo/Pembro	10.2%	0.72 ^a	0.03214 ^b																																																																			
Pbo + Chemo/Pbo	14.1%	(0.51-1.02)																																																																				
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51																																																				
Pembro + Chemo/Pembro	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0																																																				
Pbo + Chemo/Pbo	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0																																																				

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 Tervishoiuteenususe tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Uuringus mõõdeti eraldi ohutust neoadjuvant- ja adjuvantravi faasis. Toome samuti siinkohal ära väljavõtted uuringupublikatsioonist ¹ .
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	
Rasked	Neoadjuvantravi faasis esines raviga seotud kõikide raskusastmete

kõrvaltoimed	kõrvaltoimeid 99% pembrolizumab-kemoterapia grupis ja 99,7% kemoterapia grupis. Raviga seotud Grade≥3 raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedus oli vastavalt 76,8% ja 72,2%.
Võimalikud tüsistused	<p>Tõsiseid raviga seotud kõrvaltoimeid esines pembrolizumab+kemoterapia grupis 32,5% ja kemoterapia grupis 19,5% patsientidel. Kõige sagedasemateks tõsisteks raviga seotud kõrvaltoimeteks olid :</p> <ul style="list-style-type: none"> • febrilne neutropeenia (14,6% ja 12,1%, vastavalt); • aneemia (2,6% ja 2,1%, vastavalt) ja • pürekxia (2,6% ja 0,3%, vastavalt).

Table S7. Adverse Events Across All Treatments during Neoadjuvant Phase at the Second Interim Analysis.

Event	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=781)		Placebo-Chemotherapy (N=389)	
	Any Grade	Grade ≥3 [†]	Any Grade	Grade ≥3 [†]
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event*	777 (99.5)	633 (81.0)	389 (100.0)	295 (75.8)
Treatment-related adverse event [†]	773 (99.0)	600 (76.8)	388 (99.7)	281 (72.2)
Nausea	490 (62.7)	26 (3.3)	246 (63.2)	5 (1.3)
Alopecia	471 (60.3)	14 (1.8)	220 (56.6)	8 (2.1)
Anemia	430 (55.1)	142 (18.2)	215 (55.3)	58 (14.9)
Neutropenia	365 (46.7)	270 (34.6)	183 (47.0)	129 (33.2)
Fatigue	321 (41.1)	27 (3.5)	147 (37.8)	6 (1.5)
Diarrhea	230 (29.4)	17 (2.2)	92 (23.7)	5 (1.3)
ALT increased	199 (25.5)	41 (5.2)	96 (24.7)	9 (2.3)
Vomiting	199 (25.5)	18 (2.3)	85 (21.9)	6 (1.5)
Asthenia	191 (24.5)	25 (3.2)	99 (25.4)	9 (2.3)
Constipation	185 (23.7)	0	82 (21.1)	0
Neutrophil count decreased	185 (23.7)	146 (18.7)	112 (28.8)	90 (23.1)
Rash	170 (21.8)	7 (0.9)	59 (15.2)	1 (0.3)
Neuropathy peripheral	154 (19.7)	15 (1.9)	82 (21.1)	4 (1.0)
Decreased appetite	150 (19.2)	7 (0.9)	57 (14.7)	1 (0.3)
AST increased	148 (19.0)	19 (2.4)	61 (15.7)	1 (0.3)
Peripheral sensory neuropathy	148 (19.0)	12 (1.5)	71 (18.3)	5 (1.3)
Febrile neutropenia	144 (18.4)	138 (17.7)	65 (16.7)	62 (15.9)
Pyrexia	134 (17.2)	8 (1.0)	39 (10.0)	1 (0.3)
Stomatitis	130 (16.6)	11 (1.4)	54 (13.9)	0
Dysgeusia	123 (15.7)	0	48 (12.3)	0
Adverse event of interest [‡]	304 (38.9)	101 (12.9)	71 (18.3)	7 (1.8)
Infusion reaction	132 (16.9)	20 (2.6)	43 (11.1)	4 (1.0)
Hypothyroidism	107 (13.7)	3 (0.4)	13 (3.3)	0
Hyperthyroidism	36 (4.6)	2 (0.3)	4 (1.0)	0
Severe skin reaction	34 (4.4)	30 (3.8)	4 (1.0)	1 (0.3)
Adrenal insufficiency	18 (2.3)	10 (1.3)	0	0
Hypophysitis	14 (1.8)	8 (1.0)	1 (0.3)	0
Colitis	13 (1.7)	7 (0.9)	3 (0.8)	1 (0.3)
Thyroiditis	13 (1.7)	2 (0.3)	3 (0.8)	0
Hepatitis	11 (1.4)	9 (1.2)	2 (0.5)	0
Pneumonitis	10 (1.3)	3 (0.4)	5 (1.3)	1 (0.3)
Nephritis	7 (0.9)	7 (0.9)	0	0
Pancreatitis	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0
Myocarditis	3 (0.4)	2 (0.3)	0	0
Myositis	3 (0.4)	0	0	0

Type 1 diabetes mellitus	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0
Uveitis	2 (0.3)	0	0	0
Encephalitis	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Sarcoidosis	1 (0.1)	0	0	0

*Listed are all adverse events that occurred during randomly allocated study treatment or within the 30 days thereafter (within 90 days for serious events). The as-treated population included all participants who underwent randomization and received ≥ 1 dose of study treatment. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab-chemotherapy group. The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

[†]Adverse events that were attributed to study treatment by the investigator. Treatment-related adverse events that occurred in at least 15% of participants or those that were considered medically relevant are reported. Participants may have had more than one event.

[‡]Adverse events based on a list of terms specified by the sponsor and considered regardless of treatment attribution by the investigator that occurred in any participant are reported.

Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi vähemalt ühe raviskeemi komponendiga 23,3% pembrolizumab+kemoterapia grupi patsientidest ja 12,3% platseebo+kemoterapia grupi patsientidest.

Adjuvantravi faas – kõrvaltoimed.

Märge eelnevast – adjuvantravi oli uuringugrupis pembrolizumabi monoterapia ja võrdlusgrupis platseebo.

Enamus raviga seotud ja eelnevalt spetsifitseeritud kõrvaltoimetest juhtus neoadjuvantravi faasis. Adjuvantravi faasis esines raviga seotud kõikide raskusastmete kõrvaltoimeid 48,1% pembrolizumab-kemoterapia grupis ja 43,0% kemoterapia grupis. Raviga seotud Grade ≥ 3 raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedus oli vastavalt 5,7% ja 1,9%.

Table S8. Adverse Events Across All Treatments during Adjuvant Phase at the Second Interim Analysis.

Event	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=547)		Placebo-Chemotherapy (N=314)	
	Any Grade	Grade $\geq 3^{\dagger}$	Any Grade	Grade $\geq 3^{\dagger}$
	number of patients (percent)			
Any adverse event*	475 (86.8)	64 (11.7)	265 (84.4)	31 (9.9)
Treatment-related adverse event [†]	263 (48.1)	31 (5.7)	135 (43.0)	6 (1.9)
Adverse event of interest [‡]	45 (8.2)	11 (2.0)	18 (5.7)	1 (0.3)
Infusion reaction	10 (1.8)	0	4 (1.3)	0
Hypothyroidism	10 (1.8)	1 (0.2)	9 (2.9)	0
Severe skin reaction	9 (1.6)	4 (0.7)	0	0
Pneumonitis	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	4 (0.7)	0	3 (1.0)	0
Adrenal insufficiency	3 (0.5)	0	0	0
Colitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Myocarditis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Myasthenic syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Myositis	1 (0.2)	0	0	0
Nephritis	1 (0.2)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Thyroiditis	0	0	1 (0.3)	0

*Listed are all adverse events that occurred during randomly allocated study treatment or within the 30 days thereafter (within 90 days for serious events). The as-treated population included all participants who underwent randomization and received ≥ 1 dose of study treatment. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab-chemotherapy group. The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

[†]Adverse events that were attributed to study treatment by the investigator. There were no treatment-related adverse events that occurred in at least 15% of participants.

[‡]Adverse events based on a list of terms specified by the sponsor and considered regardless of treatment attribution by the investigator that occurred in any participant are reported.

Lisame siia täiendavalt uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kokkuvõtte² ohutuse osas.

Raviga seotud Grade ≥ 3 raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedus oli vastavalt 77,1% pembrolizumab+kemoterapia ja 73,3% platseebo+kemoterapia grupis. Raviga seostatud kõrvaltoimete tõttu surma esinemise sagedus oli 0,5% pembrolizumab+kemoterapia ja 0,3% platseebo+kemoterapia grupis.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid (ükskõik mis raskusaste) esines pembrolizumab+kemoterapia grupis 43,6% ja platseebo+kemoterapia grupis 21,9%.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Nt: Perifeersetes dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise 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.

Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid 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.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral. ⁸

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Ei ole kohaldatav, kuna on olemas tõenduspõhised andmed.

Ravim sai taotletud näidustusel USA-s FDA müügiloa juulis 2021⁷.

Euroopas saab pembrolizumab taotletud näidustusel eeldatavalt EMA müügiloa märts- aprill 2022.

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>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu	Kood 228R: Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur), sisaldab taotluse kontekstis järgmisi ravimeid: 1) antratsükliinravi	CMF raviskeemi praktikas ei kasutata enam, antratsükliinravi vastunäidustatuse korral kasutatakse dotsetakseeli ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooni. Alternatiivne ravi on

	adjuvantkeemiaravi; 2) CMF kombinatsioonravi adjuvantkeemiaravina, kui patsiendil on ravi antratsükliinidega vastunäidustatud ning haigus on hea kuluga; 3) taksaani ja antratsükliini kombinatsioonravi regionaalsete metastaasidega kõrge riskiga haige adjuvantravis.	neoadjuvantne ja adjuvantne keemiaravi ilma pembrolizumabita.
--	--	---

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 soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
			Soovitused alternatiivse raviviisi osas
1. Society of Immunotherapy (SITC)	2021 ⁴	Kõrge riskiga kolmiknegatiivse rinnavähi neoadjuvantravis pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga ja adjuvantravis monoravina arvestades uuringu KEYNOTE-522 tulemusi.	
2. NCCN	8.2021	II ja III staadiumis kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientide operatsioonieelses neoadjuvantravis pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeli keemiaraviga, millele järgneb pembrolizumab kombinatsioonis tsüklofosfamidi ja doksorubitsiini või epirubitsiiniga, millele järgneb operatsioonijärgne adjuvantravi pembrolizumabiga.	2A

3.ESMO juhiste ei ole veel kaasajastatud taotletud näidustuse osas. ESMO juhiste on viimati uuendatud 2019.

ESMO uuendab juhistelega paraleelselt ravimite/näidustuste MCBS skooride.

Taotletava ravi ESMO MCBS hinnanguks on kuratiivses kategoorias kõrgeim hinnang A⁵

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest 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.

Võrdluseks ongi senine standardne neoadjuvantne keemiaravi versus keemiaravi koos pembrolizumabiga neoadjuvantravis ja pembrolizumabi monoterapia adjuvantravis.

Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kohaselt^{2,3} (mediaan jälgimisaeg 37,8 kuud) oli sündmustevaba elulemuse (EFS) riskitiheduste suhe (HR) 0,63 (95% CI 0,48-0,82). **See tähendab, et uuringuravimi grupis oli patsientide sündmuse risk 37% väiksem võrreldes võrdlusgrupiga.** 36 kuu EFS määr oli uuringuravimi grupis 84,5% ja võrdlusgrupis 76,8%.

ESMO MCBS hinnang A⁵.

Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kohaselt^{2,3} (mediaan jälgimisaeg 37,8 kuud) ei olnud üldelulemuse (OS) andmed veel küpsed, aga uuringuravim demonstreeris positiivset üldelulemuse (OS) trendi : **üldelulemuse (OS) riskitiheduste suhe (HR) 0,72 (95% CI 0,51-1,02).** **See tähendab, et uuringuravimi grupis oli trend patsientide surma riski osas 28% väiksem võrreldes võrdlusgrupiga.**

36 kuu OS määr oli uuringuravimi grupis 89,7% ja võrdlusgrupis 86,9%.

Oodatavalt on järgmise (viienda) analüüsi jälgimisaeg neljanda vaheanalüüsiga 12 kuu võrra pikem ja andmete avaldamist on oodata ESMO 2022 erialakonverentsil.

Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kokkuvõtte² ohutuse osas.

Raviga seotud Grade \geq 3 raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedus oli vastavalt 77,1% pembrolizumab+kemoterapia ja 73,3% platseebo+kemoterapia grupis. Raviga seostatud kõrvaltoimete tõttu surma esinemise sagedus oli 0,5% pembrolizumab+kemoterapia ja 0,3% platseebo+kemoterapia grupis.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid (ükskõik mis raskusaste) esines pembrolizumab+kemoterapia grupis 43,6% ja platseebo+kemoterapia grupis 21,9%.

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, valdavalt ambulatoorselt, 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 voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla ja

<i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	onkoloogia tegevuslooga keskhaigla, kellel on varasem kogemus rinna kasvajate ravis
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt.
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 arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Konkreetsed juhised selleks 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 Keskmise 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 manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (ja kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi).
--	---

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	28 kuni 42	8	224-336
2. aasta	28 kuni 42	11	308-462
3. aasta	28 kuni 42	13	364-546
4. aasta	28 kuni 42	13	364-546

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

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2018. aastal 836 esmast rinnavähi juhtu, neist lokaalses staadiumis 49,4%, regionaalsete lümfisõlmede haaratusega 30,6% ja naaberorganite haaratusega 3,2%. Arvestades taotluse sihtgrupiks just lümfisõlmede ja naaberorganite haaratusega patsiendid, saame leviku järgi absoluutarvuks 282 (30,6%+3,2%). Neist omakorda on taotletav ravi näidustatud kolmiknegatiivsetele rinnavähi juhtudele, mida on 10-15 % kõikidest rinnavähi juhtudest. Seega on ravi vajalik 28 kuni 42 patsiendile aastas.

Maksimaalne pembrolizumab 3 nädalaste tsüklite arv on 17.

Uuringupublikatsioonis on toodud pembrolizumab mediaan manustatud 3 nädalaste tsüklite arv 13².

Kuna patsiendid lülituvad ravile aasta lõikes erinevalt, siis on keskmine ravipikkus eeldatavalt esimestel aastatel väiksem kui keskmiselt. Eeldame, et patsiendid saavad esimesel aastal keskmiselt 8 ravikuuri, alates 3 aastast võiks keskmine ravipikkus olla 13 ravikuuri.

Täpsema patsientide arvu ennustamiseks puudub teenuse taotluse koostajal andmed.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel
Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes

<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.</i>
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.</i>

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>	Neoadjuvantravi faasis : 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
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
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel</i>	Puudub vajadus lisanduvatele teenustele.

<i>kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	
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>	Ei
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetusle kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetusle väiksemat kestust kuna oodatav patsient on tööealine (uuringus 48-49 aasta vanune) ja kuna taotletav ravi suurendab sündmustevaba elulemust (EFS). Kui rinnavähiga seotud sündmusi (taasteke/surm) on vähem, siis on töövõime kaotus väiksem.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetusle taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetusle alternatiivse raviviisi korral?	Tootja püüab töövõime kaotamise edasi lükkamist kajastada esitatavas kuluefektiivsusmudelil.

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 ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole:

Andres Mürsepp,
Merck Sharp & Dohme OÜ
A.H, Tammsaare tee 47,
Tallinn 11316
email: andres_muursepp@merck.com
tel : [REDACTED]

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

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 <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>
Näidustus on registreeritud US FDA poolt juulis 2021. Näidustus on Euroopa Liidus registreerimisel ja seda ei ole veel hinnatud.		

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

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

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

Ei ole kohaldatav.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Ravi viiakse läbi kompetentsiga onkoloogia osakondades, kus on ka ravi manustamise
---	--

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁹ Kätesaadav:

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

<i>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>	kvaliteedikontrolli mehhanismid. Väärkasutamise tõenäosus on seega madal.
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>	Liigkasutamise tõenäosus on madal, sest ravi viiakse läbi kindla sihtgrupiga patsientidel.
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	Vajalik oleks sätestada ravi kasutamise sihtgrupp.
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>	
II ja III staadiumis kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientide operatsioonieelses neoadjuvantravis pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja taksaani keemiaraviga, millele järgneb pembrolizumab kombinatsioonis tsüklofosfamiidi ja doksorubitsiini või epirubitsiiniga, millele järgneb operatsioonijärgne adjuvantravi pembrolizumabiga.	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

- Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910549>
Kommentaar : uuring Keynote 522, IA1 (data cutoff 24.9.2018), IA2 (data cutoff 24.4.2019)
- Abstrakt
Schmid P, et al. KEYNOTE-522: phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. ESMO Virtual Plenary; 2021, Virtual, 2021.
<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2902063-9>
Kommentaar : uuring Keynote 522, IA4 (data cutoff 23.3.2021)
- Konverentsiettekannet (slaidid)

Schmid P, et al. KEYNOTE-522: phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. ESMO Virtual Plenary; 2021, Virtual, 2021.
 Kommentaar : uuring Keynote 522, IA4 (data cutoff 23.3.2021)

4. Emens L A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer. J Immunother Cancer. 2021 Aug;9(8):e002597. doi: 10.1136/jitc-2021-002597.

<https://jitc.bmj.com/content/9/8/e002597.long>

5. ESMO Scorecard for pembrolizumab for adult patients with high-risk, early stage TNBC in combination with ChT as neoadjuvant treatment and then continued as a monotherapy as adjuvant treatment after surgery: MCBS A issued 31.08.2021

<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-285-1>

6. NCCN Breast Cancer Guidelines 8.2021

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

7. US FDA Keytruda (pembrolizumab) tooteinfo juuli 2021, sealhulgas info taotletava näidustuse osas.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s089s1141bl.pdf

8. Pembrolizumabi - 2021 kinnitatud tooteinfo

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.21.
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Dr Peeter Padrik</i> <i>Eesti Onkoteraapia Ühingu juhatuse liige</i> <i>„Allkirjastatud digitaalselt“</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	