

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Merck Sharp & Dohme OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	A. H. Tammsaare tee 47, Tallinn 11316
1.3 Taotleja telefoninumber	xxxxxxxxxx
1.4 Taotleja e-posti aadress	<a href="mailto:andres.muursepp@merck.com">andres.muursepp@merck.com</a>
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoterapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	<a href="mailto:Anneli.elme@regionaalhaigla.ee">Anneli.elme@regionaalhaigla.ee</a>
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	xxxxxxxxxx
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	<a href="mailto:Anneli.elme@regionaalhaigla.ee">Anneli.elme@regionaalhaigla.ee</a>
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Taotluse eesmärgiks on kas täiendada olemasolevat pembrolizumab monoterapia koodi 254R täiendava taotletud näidustusega või luua sellel eesmärgil uus TTL kood.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumabi adjuvantravi neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete resektsiooni.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile 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	

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

- 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)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

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

Pembrolizumabi adjuvantravi neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

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

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

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

Pembrolizumab monoterapia on näidustatud neerurakk-kartsinoomi adjuvantraviks täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni.<sup>2</sup>

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

RHK-10 diagnoosikood on C64

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

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

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

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

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

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

### 3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

*Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.*

Eesti Vähiregistri andmete alusel diagnoositakse Eestis 294 esmast neeruvähi haigusjuhtu ( andmed aastatest 2018-2019). Nendest patsientidest on kõrge või mõõduka riskiga kokku umbes 50-51 patsienti. Neeruvähk ei avaldu varases staadiumis kaebuste või patsiendi üldseisundit halvenemisega. Seetõttu avastatakse umbes 50% neeruvähi diagnoosidest „juhuslikult“ ehk teiste haiguste tõttu tehtud uuringute alusel. Klassikalised neeruvähi sümptomid (seljavalu, hematuuria, palpeeritav tuumormass kõhuõõnes jt) on seotud juba kauglearenenud ja halvema prognoosiga haigusjuhtudega. Patsientide oodatav elulemus on erinev ning sõltub paljudest faktoritest – staadium, histoloogiline alatüüp, diferentseerumisaste, sarkomatoidse komponendi olemasolu või puudumine, lokaalne levik või haiguse kaugleviku olemasolu diagnoosimise hetkel ning kaasagsete ravivalikute kättesaadavus kauglearenenud haiguse raviks, mis mõjutab nii retsidiveerivate kasvajatega patsientide kui diagnoosimise hetkel kauglearenenud kasvajaga patsientide elupikkust. Eeldatav 5-aasta metastaasidevaba elulemus madala-, keskmise- ja kõrge riski korral on vastavalt 95%, umbes 80% ning alla 40% ( retrospektiivselt).

## 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).*

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „Pembrolizumab as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma“, valikukriteeriumiks oli faas III kliiniline uuring.

Otsingu tulemusel leiti 1 kliinilise uuringu publikatsioon.

### **Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.**

Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, Hajek J, Gurney H, Chang YH, Lee JL, Sarwar N, Thiery-Vuillemin A, Gross-Goupil M, Mahave M, Haas NB, Sawrycki P, Burgents JE, Xu L, Imai K, Quinn DI, Choueiri TK; KEYNOTE-564 Investigators.

Lancet Oncol. 2022 Sep;23(9):1133-1144. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00487-9.

PMID: 36055304 Clinical Trial.

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Pembrolizumabi efektiivsust RCC adjuvantravis hinnati uuringus KEYNOTE-564. See oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 994 patsiendil, kellel oli suurenenud (määratletud kui mõõdukalt suur või suur) retsidiivi risk või M1 ilma haigustunnusteta (<i>no evidence of disease</i>, NED). Mõõdukalt suure riski kategooria hõlmas: pT2 4. raskusastmega või sarkomatoosus; pT3, iga raskusaste, ilma lümfisõlmede haaratuseta (N0) või kaugmetastaasideta (M0). Suure riski kategooria hõlmas: pT4, iga raskusaste N0 ja M0; iga pT, iga raskusaste koos lümfisõlmede haaratusega ja M0. M1 NED kategooria hõlmas metastaatilise haigusega patsiente, kellele oli tehtud primaarsete ja metastaatiliste kollete täielik reseksioon. Patsiendid pidid olema läbinud osalise nefroprotektiivse või radikaalse täieliku nefrektoomia (ja soliid-, isoleeritud, pehmekoe metastaatiliste kollete täieliku reseksiooni M1 NED patsientidel) negatiivsete kirurgiliste piiridega <math>\geq 4</math> nädalat enne sõelumise aega.</p> <p>994 patsiendi uuringueelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 60 aastat (vahemik: 25...84), 33% 65-aastased või vanemad; 71% mehed; ning 85% ECOG sooritusvõime skooriga 0 ja 15% ECOG sooritusvõime skooriga 1. Üheksakümne neljal protsendil oli N0; 83%-l puudus sarkomatoosus; 86%-l oli pT2 4. raskusastmega või sarkomatoosus või pT3; 8%-l oli pT4 või lümfisõlmede haaratus; ning 6%-l oli M1 NED.<sup>1,2</sup></p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>200 mg <b>pembrolizumabi</b> intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni 1 aasta.<sup>1,2</sup></p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo.<sup>1,2</sup></p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Ravi pembrolizumabiga kestis kuni 1 aasta või kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.<sup>1,2</sup></p> <p>Kooskõlas uuringupublikatsioonis<sup>1</sup> tooduga oli uuringu mediaan jälgimisaeg randomiseerimisest kuni andmete vaheanalüüsini (the median follow-up, defined as the time from randomization to data cutoff (June 14, 2021) oli 30,1 kuud.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud haigusevaba elulemus (disease-free survival, DFS).<sup>1,2</sup></p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Uuringu publikatsiooni<sup>1</sup> ja EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte<sup>2</sup> ajakohastatud efektiivsuse andmed kohaselt näidati statistiliselt olulist haigusevaba elulemuse paranemist, DFS riskitiheduse suhe oli 0,63 (DFS HR 0.63; 95% CI 0.50–0.80; <math>p &lt; 0.0001</math>), mis tähendab, et pembrolizumab ravirühmas <b>patsientide haigusevaba elulemus paranes 37%</b>, võrreldes platseeboga.</p>

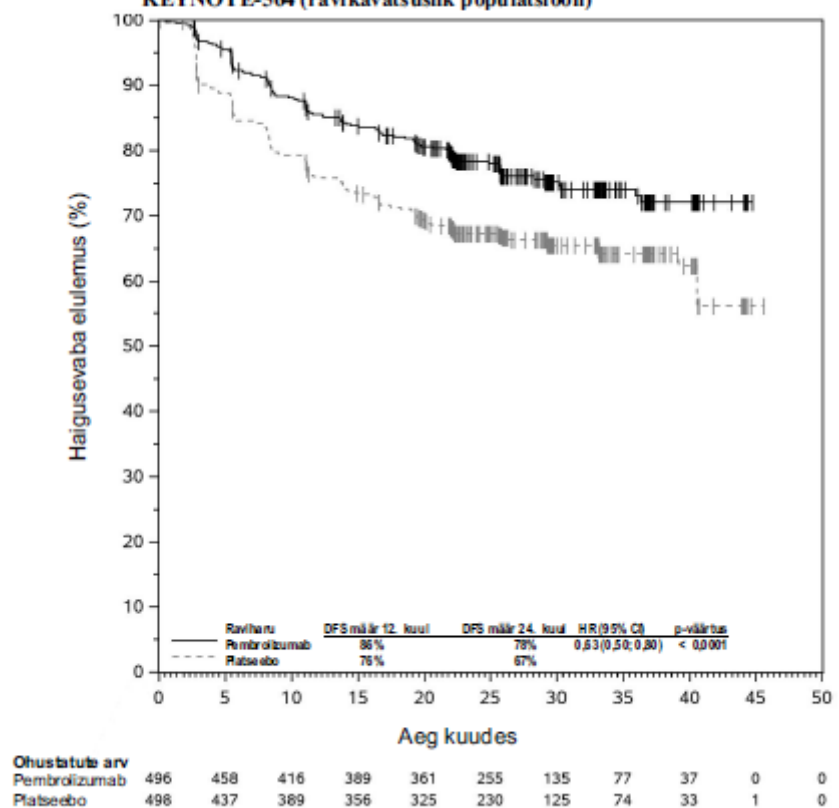
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 496	Platseebo n = 498
<b>DFS</b>		
Juhuga patsientide arv (%)	114 (23%)	169 (34%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR	NR
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-väärtus†	< 0,0001	

\* Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalsel riskimudelil

† Nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

NR = ei saanud

**Joonis 27. Haigusevaba elumuse Kaplan-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-564 (ravikavatsuslik populatsioon)**



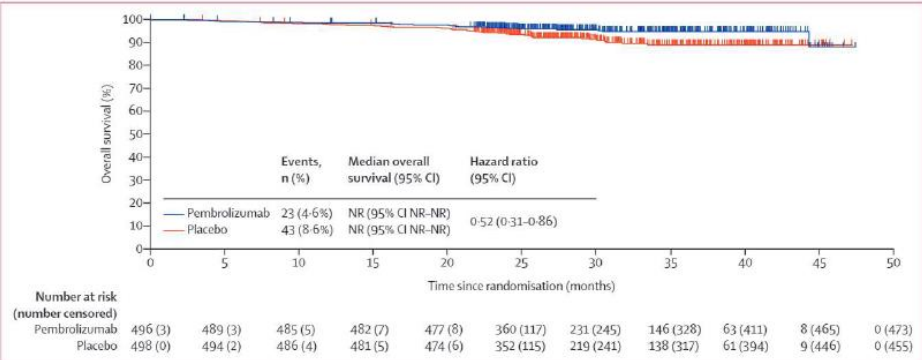
Ajakohastatud analüüsi ajal oli DFS riskitiheduste suhe (95% CI):

- 0,68 (0,52; 0,89) M0-retsidiivi mõõdukalt suure riskiga patsientide alamrühmas,

-0,60 (0,33; 1,10) M0-retsidiivi suure riskiga patsientide alamrühmas

-ja 0,28 (0,12; 0,66) M1 NED-ga patsientide alamrühmas. <sup>2</sup>

**Kokkuvõttes: pembrolizumabi ravirühmas täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu haigusevaba elumusele neerurakk-kartsinoomiga patsientidel, kellel oli suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni. <sup>1,2</sup>**

4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teisene efektiivsuse tulemusmõõdik oli üldine elulemus (OS) <sup>1,2</sup>																																															
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt vastavalt ajakohastatud analüüsi tulemustele jälgimisperioonida 29, 7 kuud, ei olnud OS tulemused veel lõplikud: pembrolizumabi harus esines 23 surmajuhtu 496 patsiendi seas ja platseeboharus 43 surma 498 patsiendi seas.<sup>2</sup></p> <p>Põhinedes Keynote-564 uuringu publikatsioonile<sup>1</sup>, jälgimisperioodiga 30, 1 kuud oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,52 (OS HR 0.52; 95% CI 0.31–0.86).</p> <p>Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-564 vastavalt uuringu publikatsioonile: <sup>1</sup></p>  <table border="1" data-bbox="555 963 1481 1176"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events, n (%)</th> <th>Median overall survival (95% CI)</th> <th>Hazard ratio (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>23 (4.6%)</td> <td>NR (95% CI NR-NR)</td> <td rowspan="2">0.52 (0.31-0.86)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>43 (8.6%)</td> <td>NR (95% CI NR-NR)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="555 1108 1481 1176"> <thead> <tr> <th>Number at risk (number censored)</th> <th>0</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>15</th> <th>20</th> <th>25</th> <th>30</th> <th>35</th> <th>40</th> <th>45</th> <th>50</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>496 (3)</td> <td>489 (3)</td> <td>485 (5)</td> <td>482 (7)</td> <td>477 (8)</td> <td>360 (117)</td> <td>231 (245)</td> <td>146 (328)</td> <td>63 (411)</td> <td>8 (465)</td> <td>0 (473)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>498 (0)</td> <td>494 (2)</td> <td>486 (4)</td> <td>481 (5)</td> <td>474 (6)</td> <td>352 (115)</td> <td>219 (241)</td> <td>138 (317)</td> <td>61 (394)</td> <td>9 (446)</td> <td>0 (455)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Figure 3:</b> Kaplan-Meier estimate of overall survival Overall survival (key secondary endpoint) was assessed in all randomly assigned participants. Tick marks in the Kaplan-Meier plot show censoring of the data at the last time the participant was known to be alive. NR-not reached.</p>		Events, n (%)	Median overall survival (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	Pembrolizumab	23 (4.6%)	NR (95% CI NR-NR)	0.52 (0.31-0.86)	Placebo	43 (8.6%)	NR (95% CI NR-NR)	Number at risk (number censored)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	Pembrolizumab	496 (3)	489 (3)	485 (5)	482 (7)	477 (8)	360 (117)	231 (245)	146 (328)	63 (411)	8 (465)	0 (473)	Placebo	498 (0)	494 (2)	486 (4)	481 (5)	474 (6)	352 (115)	219 (241)	138 (317)	61 (394)	9 (446)	0 (455)
	Events, n (%)	Median overall survival (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)																																													
Pembrolizumab	23 (4.6%)	NR (95% CI NR-NR)	0.52 (0.31-0.86)																																													
Placebo	43 (8.6%)	NR (95% CI NR-NR)																																														
Number at risk (number censored)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50																																					
Pembrolizumab	496 (3)	489 (3)	485 (5)	482 (7)	477 (8)	360 (117)	231 (245)	146 (328)	63 (411)	8 (465)	0 (473)																																					
Placebo	498 (0)	494 (2)	486 (4)	481 (5)	474 (6)	352 (115)	219 (241)	138 (317)	61 (394)	9 (446)	0 (455)																																					

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 põhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte<sup>2</sup> kohaselt:</p> <p>Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoteeraapia ohutust hinnatud 7631-l erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil nelja annuse (2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 200 mg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel) korral. Selles patsiendipopulatsioonis oli jälgimisperioodi mediaan 8,5 kuud (vahemikus 1 päev kuni 39 kuud) ja pembrolizumabi kõige</p>

sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (31%), kõhulahtisus (22%) ja iiveldus (20%). Enamik monoterapia korral teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4). Immuunsusega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi rühmas (n = 1480) kõigi raskusastmete puhul 36,1% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 8,9% ning metastaaside ravi rühmas (n = 5375) kõigi raskusastmete puhul 24,2% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 6,4%. Uusi immuunsusega seotud kõrvaltoimeid adjuvantravi puhul ei tuvastatud.

Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab monoterapiaga ravitud patsientidel\* tabelina (osaline väljavõte tooteinfo<sup>2</sup> tabelist 2):

	<b>Monoterapia</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Väga sage	-
Sage	pneumoonia
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga sage	aneemia
Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Sage	infusioonireaktsioon <sup>a</sup>
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
Väga sage	hüpotüreos <sup>b</sup>
Sage	Hüpertüreos
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	söögiisu vähenemine
Sage	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Väga sage	-
Sage	unetus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	peavalu
Sage	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	silmade kuivus
<b>Südame häired</b>	
Sage	südamearütmia <sup>†</sup> (kaasa arvatud kodade virvendus)
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Väga sage	-
Sage	hüpertensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga sage	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit <sup>p</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu <sup>q</sup> , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Sage	koliit <sup>t</sup> , suu kuivus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Sage	hepatiit <sup>u</sup>

	<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
	Väga sage	kihelus <sup>w</sup> , lööve <sup>x</sup> ,
	Sage	rasked nahareaktsioonid <sup>y</sup> , erüteem, dermatiit, kuiv nahk, vitiliigo <sup>z</sup> , ekseem, alopeetsia, akneformne dermatiit
	<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
	Väga sage	lihaste ja luustiku valu <sup>bb</sup> , liigesevalu
	Sage	müosiit <sup>cc</sup> , valu jäsemetes, artriit <sup>dd</sup>
	<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
	Sage	-
	<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
	Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem <sup>gg</sup> , püreeksia
	Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad
	<b>Uuringud</b>	
	Väga sage	-
	Sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse 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 (≥1/100 kuni <1/10)	Vt eelnevat lõiku.	
Rasked kõrvaltoimed	Andmed EMA kinnitatud toote omaduste <sup>2</sup> kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme immuunsusega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus 8,9% pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi rühmas (n = 1480).	
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>Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.</p> <p>Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone, kas 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.</p> <p>Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 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</p>	



toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral. <sup>2</sup>

#### 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.*

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)	352R - neeruvähi kasvajate kemoteraapiakuur, mis sisaldab järgmisi raviskeeme: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Temsirolimuse monoravi kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi kõrge riskiga patsiendil</li> <li>2. Nivolumab monoravi – kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil 2. rea raviks</li> </ol>	
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumine	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	

	aasta		
1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 3.2023 Kidney Cancer <sup>3</sup>	2022	- II staadium, peale osalist või täielikku nefrektoomiat <b>pembrolizumab adjuvatravi</b> <i>grade 4</i> heledarakulise histoloogia korral +/- sarkomatoidsete omadustega (category 2A) - III staadium, peale osalist või täielikku nefrektoomiat <b>pembrolizumab adjuvatravi</b> heledarakuline histoloogia korral (category 2A) -IV staadium, helderakulise histoloogia korral peale metastaasektoomiat koos haiguse täieliku resektsiooniga <b>pembrolizumab adjuvatravi</b> (category 2A)	Vt. eelmist tulpa
		- II staadium, peale osalist või täielikku nefrektoomiat jälgimine heledarakuline histoloogia korral (category 2A) - III staadium, peale osalist või täielikku nefrektoomiat heledarakuline histoloogia korral, jälgimine (category 2A) või sunitiniib adjuvantravi (category 3) - IV staadium, helderakulise histoloogia korral, metastaasektoomia või SBRT või ablatiivsed tehnikad oligometastaatilise haiguse korral (category 2A)	Vt. eelmist tulpa
2. The 2022 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Renal Cell Carcinoma <sup>4</sup>	2022	Peale kirurgiat kuratiivsel eesmärgil adjuvantne pembrolizumab ccRCC patsientidele : -mõõduka kuni kõrge riskiga : -pT2, grade 4 or sarcomatoid features, N0 M0 -pT3, any grade, N0, M0 Kõrge riskiga: - pT4, any grade, N0, M0 -Any pT, any grade, N+, M0  M1 NED: -NED after resection of oligometastatic sites 1 year from nephrectomy	Nõrk
eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations	2021	-Adjuvantse pembrolizumabiga ravi tuleb käsitleda võimaliku valikuna mõõduka kuni kõrge riskiga patsientidel, vastavalt uuringu patsiendi populatsioonile peale	Vt. eelmist tulpa

Published: 28 September 2021 <sup>5</sup>		põhjalikku patsiendi nõstamist ebaküpsete OS andmetega ja võimalike pikaajsete KT-ga seoses. [I, C]. -Adjuvantset pembrolizumab ravi võib soovitada peale oligometastaaside täielikku reseksiooni [II, B] Ravi tuleks alustada 12 nädala jooksul peale kirurgilist ravi ja kuni 1 aasta.	
ESMO-MCBS Scorecard <sup>6</sup>	2022	ESMO-MCBS Scorecard on A	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
			Hetkel
<p>alternatiivsed raviviisid neeruvähi adjuvantseks raviks puuduvad.</p> <p>Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi-pembrolizumab adjuvantravi neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni.</p> <p>ESMO-MCBS <i>Scorecardi</i> hinnang kuratiivses ravis on A, mis on kõrgeim võimalikest.<sup>6</sup></p> <p>Uuring Keynote-564 uuringu põhjal, raporteeriti pembrolizumab monoterapia tulemusi adjuvantravina võrreldes platseeboga neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel oli suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni.</p> <p>Uuringu esmased tulemusnäitaja oli haigusevaba elulemus (DFS) ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Vastavalt jälgimisperioodiga mediaan 30,1 kuud oli DFS riskitiheduse suhe 0,63 (DFS HR 0.63; 95% CI 0.50–0.80; p &lt; 0.0001), mis tähendab, et pembrolizumab ravirühmas patsientide haigusevaba elulemus paranes 37%, võrreldes platseeboga.</p> <p>Vastavalt uuringu publikatsioonile<sup>1</sup> oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,52 (OS HR 0.52; 95% CI 0.31–0.86) ja vastavalt EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõttele<sup>2</sup> ei ole OS tulemused veel lõplikud.</p> <p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste<sup>2</sup> kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme immuunsusega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus 8,9% pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi rühmas.</p> <p>Pembrolizumabi soovitatav annus monoterapijana on 200 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Ravi pembrolizumabiga kestab kuni 1 aasta või kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.<sup>1,2</sup></p>			

## 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 voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis
--	--

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
--	--

7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
--	--

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Konkreetsed 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

*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.

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 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	25	Euroopa Raviameti hindamisaruandes <sup>7</sup> on toodud keskmine pembrolizumab ravitsükli arv 13,5 (mediaan 17). <sup>7</sup>	Eeldame lihtsustatud eelarvemõju arvutamisel, et kõik patsiendid alustavad 1. Jaanuar. Tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja esimesel aastal on eeldatavad kulud umbes poole väiksemad.

			Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. $25*13,5*50\%= 169$
2. aasta	50	Sama	Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. $25*13,5= 337$
3. aasta	50	Sama	Sama
4. aasta	50	Sama	Sama

### 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 diagnoositakse keskmise ja kõrge riskiga patsiente umbes 50 aastas. Kõik patsiendid ei alusta ravi aasta alguses ning jagunevad kuude lõikes erinevalt. Seetõttu on eeldatavalt esimesel aastal ravi alustajaid 25. Samas on teisel ja järgnevatel aastatel ravi lõpetajaid enam (kumulatsioon eelnevast aastast, kuigi ravikuuride arv jääb samaks).

### 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
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviastutuste vahel pole ette prognoositav.
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviastutuste vahel pole ette prognoositav.
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviastutuste 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>	Ravi planeerimise ja manustamise kood 7419, mida rakendatakse maksimaalselt 17 korda (keskmiselt 13 korda) Eriarsti (onkoloogi) ambulatoorne vastuvõtt Vereanalüüsid
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>	Alternatiivset adjuvantravi ei ole
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või	Ei asenda

<p>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></p>	
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Tegemist on 100% uute ravijuhtudega, sest varasemalt adjuvantravi ei ole neeruvähi korral rakendatud</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.  <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. 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>Ei</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.  <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Ei</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?  <i>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Kaudselt hinnates omab kindlasti positiivset mõju – pembrolizumab ravivastuse pikkus on pikk - haiguse retsidiivi olulise edasi lükkamise või vältimisega paraneb elukvaliteet, säilib töövõime.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Me ei ole täna võimelised seda arvutama.</p>

## 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 müügilooahoidja 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 : xxxxxxxxx

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.

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

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav 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?
Scottish Medicine Consortium soovitus <sup>8</sup>	2022	Taotletud ravi on hinnatud kulutõhusaks
UK NICE soovitus <sup>9</sup>	2022	Taotletud ravi on hinnatud kulutõhusaks

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

<sup>9</sup> Kättesaadav:

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



Kanada CADTH soovitus <sup>10</sup>	2022	Taotletud ravi on hinnatud kulutõhusaks.
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 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.</i></p>		
Ei ole kohaldatav.		

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

<b>13. Kasutatud kirjandus</b>
<p><i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:</i></p> <p><i>Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberikandjal koopiad.</i></p>
1. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell

carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055304/>

2. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf)
3. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 3.2023 Kidney Cancer  
[extension://elhekieabhbkmcefcobjddigjcaadp/https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)
4. The 2022 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Renal Cell Carcinoma - European Urology  
[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(22\)02721-X/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(22)02721-X/fulltext)
5. ESMO guidelines, eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations, Published: 28 September 2021  
[eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations | ESMO](#)
6. ESMO-MCBS Scorecard  
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-313-1>
7. Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne taotletud näidustusele.  
[https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0108-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0108-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
8. Scottish Medicine Consortium recommendation for pembrolizumab as monotherapy for the adjuvant treatment of adults with renal cell carcinoma (RCC) at increased risk of recurrence following nephrectomy, or following nephrectomy and resection of metastatic lesions.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-rcc-full-smc2479/>
9. UK NICE Technology appraisal guidance [TA830]. Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA830>
10. CADTH Reimbursement Recommendation. Pembrolizumab (Keytruda) Indication: Adjuvant treatment of adult patients with RCC at intermediate-high or high risk of recurrence following nephrectomy, or following nephrectomy and resection of metastatic lesions.  
<https://www.cadth.ca/pembrolizumab-4>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Andres Müürsepp</i>

Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri

*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)".*

*Anneli Elme*