

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS)
Postiaadress	Vallikraavi 10, 51003 Tartu
Telefoni- ja faksinumber	+372 7319821
E-posti aadress	onkoloogia@gmail.com
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Jana Jaal, MD, PhD (meditsiin) radio- ja onkoterapia osakond Hematoloogia-onkoloogia kliinik Tartu Ülikool SA Tartu Ülikooli Kliinikum Vallikraavi 10 51003 Tartu Telefon: 731 9821 E-post: Jana.Jaal@kliinikum.ee

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur kood 309R
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	309R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Nivolumaab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoterapia järgselt.
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

	<input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhisisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest vähkidest nii Euroopa Liidus (EL), kui ka terves maailmas. Oma esinemissageduselt jääb Euroopa meestel ja naistel esinev kopsuvähk kolorektaalvähi (13,6%) ning rinnavähi (13,1% esmasjuhtudest) järel kolmandale kohale (12,2%).¹ Eestis jääb kopsuvähk esmasjuhtude arvu poolest esnäärmevähi (12,2% juhtudest), nahavähi (v.a. melanoom; 11,8%) ning käär- ja pärasoolevähi (10,9%) järel neljandale kohale (9,9%).² Kopsuvähi ravitulemused on kogu maailmas halvimald. EL-s on kõige rohkem vähisurmasid seotud kopsuvähiga (19,9%), millele järgnevad omakorda kolorektaalvähi (12,3%), rinnavähk (7,5%) ning maovähk (6,8%).¹ Eelnevat arvestades on äärmiselt oluline parandada kopsuvähi ravitulemusi nii I kui ka II valiku ravis.

Käesolevaga taotleme uue näidustuse/raviskeemi lisamist kopsukasvajate kemoterapiakuuri teenuskoodile (kood 309R): Nivolumaab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoterapia järgselt.

Taotluse aluseks on juhuslikustatud 3-faasi uuringud CheckMate 017 ja CheckMate 057.^{3,4}

CheckMate 017³ on 3-faasi uuring, mis võrdleb nivolumaabi dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina.

Uuringusse hõlmati 272 lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellest 135 said nivolumaabi ja 137 dotsetakseeli. Nivolumaabi manustati 3mg/kg iga kahe nädala järel ning dotsetakseeli 75mg/m² iga 3 nädala järel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (*overall survival, OS*).

Üldise elulemuse mediaan oli nivolumaabi saanud patsientidel 9,2 kuud (95% usaldusvahemik [UV] 7,3-13,3) versus 6,0 kuud (95% UV 5,1-7,3) dotsetakseeli saanutel. Võrreldes dotsetakseeli saanud patsientidega oli surmarisk nivolumaabi saanutel 41% madalam (rsikimäär 0,59; 95% UV 0,44-0,79, p<0,001). Ühe aasta elulemus oli nivolumaabi grupis 42% (95% UV 34-50) ning dotsetakseeli grupis 24% (95% UV 17-31). Ravivastuse määr oli 20% nivolumaabi ja 9% dotsetakseeli grupis (p=0,008). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 3,5 kuud nivolumaabi saanute hulgas ning 2,8 kuud dotsetakseeli saanute hulgas (surma või haiguse progressiooni risk 0,62; 95% UV 0,47-0,81, p<0,001). PD-1 ligandi (PD-L1) ekspressioon ei olnud ei prognostilise ega ka ennustava väärtusega. Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusaste 3 ja 4)

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

esines nivolumaabi grupis 7% haigetest ning dotsetakseeli grupis 55% haigetest. Kokkuvõttes võib öelda, et levinud ning varem ravi saanud lamerakulise mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetel on dotsetakseeli saanud haigetega võrreldes nivolumaabi saanud haigetel pikem üldine elulemus, suurem ravivastuse määr ja pikem progressioonivaba elulemus sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest.

CheckMate 057⁴ on 3-faasi uuring, mis võrdleb nivolumaabi dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina.

Uuringusse hõlmati 582 mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellest 292 said nivolumaabi ja 290 dotsetakseeli. Nivolumaabi manustati 3mg/kg iga kahe nädala järel ning dotsetakseeli 75mg/m² iga 3 nädala järel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (*overall survival, OS*).

Üldine elulemus oli pikem nivolumaabi saanud haigete grupis. Üldise elulemuse mediaan oli nivolumaabi saanud patsientidel 12,2 kuud (95% UV 9,7-15,0) versus 9,4 kuud (95% UV 8,1-10,7) dotsetakseeli saanutel. Võrreldes dotsetakseeli saanud patsientidega oli surmarisk nivolumaabi saanutel 27% madalam (rsikimäär 0,73; 95% UV 0,59-0,89, p=0,002). Ühe aasta elulemus oli nivolumaabi grupis 51% (95% UV 45-56) ning dotsetakseeli grupis 39% (95% UV 33-45). Täiendava jälgimisperioodi jooksul oli 18 kuu elulemuse määr nivolumaabi grupis 39% (95% UV 34-45) ning dotsetakseeli grupis 23% (95% UV 19-28). Ravivastuse määr oli 19% nivolumaabi ja 12% dotsetakseeli grupis (p=0,02). Kuigi progressioonivaba elulemuse osas olulist vahet ei ilmnenud (nivolumaabi grupis 2,3 kuud versus dotsetakseeli grupis 4,2 kuud), oli progressioonivaba 1-aasta elulemus siiski nivolumaabi grupis suurem kui dotsetakseeli grupis (vastavalt 19% versus 8%). Kõikides PD-L1 ekspressiooni taseme alagruppides ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$) oli nivolumaab efektiivsem kui dotsetakseel. Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusaste 3 ja 4) esines nivolumaabi grupis 10% haigetest ning dotsetakseeli grupis 54% haigetest. Kokkuvõttes võib öelda, et levinud ning varem ravi saanud mittelamerakulise mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetel on dotsetakseeli saanud haigetega võrreldes nivolumaabi saanud haigetel pikem üldine elulemus.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Brahmer et al. ³	juhuslikustatud, prospektiivne, võrdlev, 3-faasi uuring CheckMate 017	hõlmati 272 lokaalselt levinud või metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellest 135 said nivolumaabi ning 137 dotsetakseeli	II valiku ravi nivolumaabiga	üldine elulemus (overall survival, OS)	ravivastuse määr, progressiooni vaba elulemus (progressioon free survival, PFS), kõrvaltoimed, ravi efektiivsus	II valiku ravi dotsetakseeliga	OS analüüsis minimaalne jälgimisperiood 11 kuud

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

						sõltuvalt PD-L1 ekspressioonist		
2	Borghaei et al. ⁴	juhuslikustatud, prospektiivne, võrdlev, 3-faasi uuring CheckMate 057	hõlmati 582 lokaalselt levinud või metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellest 292 said nivolumaabi ning 290 dotsetakseeli	II valiku ravi nivolumaabiga	üldine elulemus (overall survival, OS)	ravivastuse määr, progressiooni vaba elulemus (progressioon free survival, PFS), kõrvaltoimed, ravi efektiivsus sõltuvalt PD-L1 ekspressioonist	II valiku ravi dotsetakseeliga	OS analüüsis minimaalne jälgimisperiood 13,2 kuud

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Kuna tegemist on ravimeetodiga, mis on äsja saanud (lamerakuline mitteväikerakuline kopsuvähk) või saamas (mittelamerakuline mitteväikerakuline kopsuvähk) heakskiitu ja näidustust EL-s, ei ole seda ravimit kõikidesse olulistesse ravijuhistesse jõutud veel sisestada.

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) on mitteväikerakulise kopsuvähi ravijuhendi 2016. aasta versioonis nivolumaabi II rea valikuna metastaatilise haiguse ravis ära toonud.

NICE (*The National Institute for Health and Clinical Excellence*, <http://www.nice.org.uk/>) avaldab teemakohased nivolumaabi raportid mais 2016 (lamerakuline mitteväikerakuline kopsuvähk) ning septembris 2016 (mittelamerakuline mitteväikerakuline kopsuvähk).

Vastavalt ASCO (*American Society for Medical Oncology*) 2014. aasta soovitudele on kliiniliselt olulise kasuga tegemist siis, kui võrreldes standardse raviga pikendab uus ravim lamerakulise kopsuvähiga haigete üldist elulemust 2,5-3 kuud ja mittelamerakulise kopsuvähiga haigete üldist elulemust 3-4 kuud.⁵ Sealjuures mõeldakse selle all 1. valiku ravist saadavat elulemuse kasu ehk siis situatsiooni, kus eeldatav raviefekt on kõige suurem.

CheckMate 017 ja 057 uuringute põhjal pikendab nivolumaab II valiku ravis mitteväikerakulise kopsuvähi patsientidel üldist elulemust ligikaudu 3 kuud, mis arvestades eelnevalt ravitud haigete kontingenti on äärmiselt oluline.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Nivolumaabi kasutatakse Euroopas vastavalt näidustusele melanoomi ja lamerakulise mitteväikerakulise kopsuvähi ravis. Eestis on olnud kopsuvähiga haigetel võimalik nivolumaabi kasutada tootjapoolse patsientide kättesaadavuse programmi raames (nii SATÜK-s kui ka PERH-s). Eeltoodust lähtudes on ravimi kasutamise kogemus Eestis olemas.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Mitteväikerakulise kopsuvähi II valiku ravis on dotsetakseeli puhul näidatud märkimisväärselt pikemat üldist elulemust võrreldes parima toetava raviga ning eroltiniibi puhul võrreldes platseeboga.^{6,7} Dotsetakseeli ja pemetrekseedi omavahelises võrdluses patsientide üldise elulemuse näitajates vahet ei ole.⁸ Samuti ei ole üldise elulemuse näitajates

vahet II valiku erlotiniibil võrreldes keemiaraviga (dotsetakseel ja pemetrekseed).^{9,10}
 Eeltoodud arvestades on antud näidustuse raames nivolumaabi alternatiivideks dotsetakseeli, pemetrekseedi ning erlotiniibi monoterapia.

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Dotsetakseel	Pemetrekseed	Erlotiniib
1	2	3	4	5
Hanna et al. Randomiseeritud 3-faasi uuring, mis võrdles pemetrekseedi dotsetakseeliga eelnevalt keemiaravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi haigetel. ⁷	Üldine elulemus (OS), esmane tulemusnäitaja.	7,9 kuud (riskimäär 0,99; 95% usaldusvahemik 0,82-1,2, p=0,226).	8,3 kuud	
DELTA ⁹ Uuring võrdles erlotiniibi dotsetakseeliga eelnevalt keemiaravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga haigete II või III valiku ravina.	Progressioonivaba elulemus (PFS), esmane tulemusnäitaja.	3,2 kuud (riskimäär 1,22; 95% usaldusvahemik 0,97-1,55, p=0,09).		2,0 kuud
	Üldine elulemus (OS), teisene tulemusnäitaja.	12,2 kuud (riskimäär 0,91; 95% usaldusvahemik 0,68-1,22, p=0,53).		14,8 kuud
TITAN ⁸ Uuring võrdles erlotiniibi keemiaraviga (dotsetakseel, pemetrekseed) eelnevalt keemiaravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga haigete II valiku ravina.	Üldine elulemus (OS), esmane tulemusnäitaja.	5,5 kuud (riskimäär 0,96; 95% usaldusvahemik 0,78-1,19, p=0,73).		5,3 kuud

Uuringu nimetus	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused (≥ raskusaste 3)	Dotsetakseel	Pemetrekseed	Erlotiniib
1	2	3	4	5
Hanna et al. Randomiseeritud 3-faasi uuring, mis võrdles pemetrekseedi dotsetakseeliga eelnevalt keemiaravi saanud	väsimus iiveldus oksendamine stomatiit	5,4% 1,8% 1,1% 1,1%	5,3% 2,6% 1,5% 1,1%	

mitteväikerakulise kopsuvähi haigetel. ⁷	kõhulahtisus	2,5%	0,4%	
	nahalööve	0,7%	0,8%	
	alaniinaminotransferaasi tõus		1,9%	
	neutropeenia	40,2%	5,3%	
	febriilne neutropeenia	12,7%	1,9%	
	aneemia	4,3%	4,2%	
	trombotsütopeenia	0,4%	1,9%	
DELTA ⁹	nahalööve	0,7%		13,3%
	iiveldus	3,3%		2,0%
	oksendamine			0,7%
	kõhulahtisus	1,3%		1,3%
	väsimum	4,7%		5,3%
	aneemia	8,0%		4,0%
	trombotsütopeenia	2,0%		
	leukopeenia	64,0%		0,7%
	netropeenia	80,0%		0,7%
	febriilne neutropeenia	15,3%		
	aspartaaminotransferaasi tõus			2,0%
	alaniinaminotransferaasi tõus	0,7%		3,3%
	pneumoniit	2,0%		1,3%
TITAN ⁸	nahalööve			5%
	kõhulahtisus			3%
	asteenia	1%		
	aneemia	2%		
	neutropeenia	4%		<1%
	vähenenud söögiisu	2%		<1%

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Nivolumaabi lisamisel kopsukasvajate kemoterapiakuuri (kood 309R) loetellu täieneb II valiku ravi üldist elulemust pikendava ravivõimalusega.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenust saavad osutada ainult onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Progressioonivaba elulemuse määramiseks on mitmeid meetodeid ning selle pikkus sõltub uuringu disainist. Näiteks võib olla progressioonivaba elulemuse pikkuseks aeg randomiseerimisest reaalse progressiooni diagnoosimise päevani, aeg randomiseerimisest kahe radiodiagnostilise uuringu (progressiooni mitte näidanud ja progressiooni näidanud) vahelise keskmise päevani ning randomiseerimisest viimasele progressiooni mitte näidanud radiodiagnostilisele uuringule järgnenud päevani. Seetõttu võib ainuüksi progressioonivaba elulemuse erinev määratlus näidata mitmekuulist erinevust. Tavaliselt ei ole progressioonivaba elulemuse täpne ajaline määratlus artiklites kajastatud ning seetõttu ei ole mõtet erinevate uuringute progressioonivabu elulemusi omavahel võrrelda. Allpool on kirjeldatud teenusest saadava tähtsaima tulemuse - üldise elulemuse - võrdlust.

Uuringud	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus (nivolumaab)	Erlotiniib	Keemiaravi (pemetrekseed ja/või dotsetakseel)
1	2	3	4	5
CheckMate 017 ³ lamerakuline mitteväikerakuline kopsuvähk	üldine elulemus (OS)	9,2 kuud (p<0,001)		6,0 kuud
CheckMate 057 ⁴ mittelamerakuline mitteväikerakuline kopsuvähk	üldine elulemus (OS)	12,2 kuud (p=0,002)		9,4 kuud
Hanna et al. Randomiseeritud 3-faasi uuring, mis võrdles pemetrekseedi dotsetakseeliga eelnevalt keemiaravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi haigetel ⁷	üldine elulemus (OS)			8,3 kuud (pemetrekseed) 7,9 kuud (dotsetakseel, p=0,226)
DELTA ⁹	üldine elulemus (OS)		14,8 kuud (p=0,53)	12,2
TITAN ⁸	üldine elulemus (OS)		5,3 kuud (p=0,73)	5,5 kuud

--	--	--	--	--

4.2.teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega: Allpool toodud tabelis on kirjeldatud ravist tingitud kõrvaltoimeid (raskusaste ≥ 3). Aluseks on võetud 4.1. olulisemad tabelis mainitud uuringud.

Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus (nivolumaab)	Taotletav teenus (nivolumaab)	Dotsetakseel	Pemetrekseel	Erlotiniib
1	2		3	4	6
	CheckMate 017 ³	CheckMate 057 ⁴	CheckMate 017 ³ , CheckMate 057 ⁴ , DELTA ⁹ ja Hanna et al. ⁷	Hanna et al. ⁷	DELTA ⁹
nahalööve			0,7-2,0%	0,8%	13,3%
vähenenud söögiisu	1,0%		1,0%		
väsimus	1,0%	1,0%	4,7-8,0%	5,3%	5,3%
pneumoniit			2,0%		1,3%
kõhulahtisus		1,0%	1,0-2,5%	0,4%	1,3%
iiveldus		1,0%	1,0-3,3%	2,6%	2,0%
oksendamine			1,1%	1,5%	0,7%
stomatiit			1,0%	1,1%	
aminotransferaasi tõus			0,7%	1,9%	5,3%
aneemia		<1,0%	3,0-8,0%	4,2%	4,0%
trombotsütopeenia			0,4-2,0%	1,9%	
leukopeenia	1,0%		4,0-64,0%		0,7%
netropeenia			27,0-80,0%	5,3%	0,7%
febrilne neutropeenia			10,0-15,3%	1,9%	
perifeerne neuropaatia			2,0%		
asteenia		<1,0%	2,0-4,0%		
müalgia		<1,0%			

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

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

4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Võrreldes alternatiividega (dotsetakseel, pemetrekseed, erlotiniib) esineb nivolumaabiga oluliselt vähem raskeid kõrvaltoimed (raskusastmega ≥ 3). Seetõttu tavapäraste kõrvaltoimete raviks kasutatavate preparaatide vajadus on nivolumaabiga oluliselt väiksem.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on juba näidustuses sisse viidud tingimus:
Nivolumaab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoterapia järgselt.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära (kasvaja histoloogilist vormi) on arvestatud teenuse kohaldamise tingimuste juures.

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Eestis haigestub kopsuvähki ligikaudu 660 inimest aastas.² Ligikaudu 50%-l kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus levinud staadiumis (ca 330 patsienti IV staadiumis). Mitteväikerakk-kopsuvähk moodustab ca 80% kõikidest juhtudest (ca 264 IV staadiumis patsienti). I valiku keemiaravi saab ligikaudu 80% haigetest (ca 211 patsienti) ning ligikaudu 50% patsientidest sobivad kirjanduse põhjal järgnevas II valiku keemiaraviks.¹¹ Seega vajaksid Eestis II valiku ravi ligikaudu 106 patsienti aastas.

Lisaks erinevatele II valiku alternatiividele on Eestis võimalik adenokartsinoomiga patsientidel kasutada säilitusravi pemetrekseediga (ca 40% mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetest, ligikaudu 42 haiget aastas). Seega võiksid nivolumaabiga hinnanguliselt vajada ligikaudu 64 inimest aastas. Kui taotletavat ravimit rakendada vaid heas üldseisundis patsientidele (ECOG 0 ja 1), siis võiks eeldatav ravi vajavate patsientide arv olla ligikaudu 30.

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

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^* 2017	Patsientide arv aastal $t+1$ 2018	Patsientide arv aastal $t+2$ 2019	Patsientide arv aastal $t+3$ 2020
1	2	3	4	5
Nivolumaabiga lisamine koodile 309R	30	30	32	34

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2.teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

II valiku ravi nivolumaabiga vajaks ligikaudu 30 inimest aastas.

CheckMate 017 ja 057 uuringute põhjal on rakendatud nivolumaab-ravikuuride mediaan vastavalt 8 ja 6, seega rakendatakse II valiku ravis mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetele keskmiselt 7 kuuri nivolumaabi.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t^* 2017	Teenuse maht aastal $t+1$ 2018	Teenuse maht aastal t +2 2019	Teenuse maht aastal t +3 2020
1	2	3	4	5
II valiku ravi nivolumaabiga	210 kuuri	210 kuuri	224 kuuri	238 kuuri

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1.teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

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).

6.2.patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Ravi nivolumaabiga premedikatsiooni ei vaja.

6.3.teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Taotletav ravim on enamasti manustatav ambulatoorselt. Pärast patsiendi vereanalüüside kontrolli manustatakse ravim selleks spetsiaalselt ette nähtud üksuses (ambulatoorses keemiaravi üksuses).

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1.teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Teenust saab rakendada nõuetele vastavas vähiravi keskus.

7.2.infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

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).

7.3.personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

7.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Konkreetsed juhised ei ole. Mahud sõltuvad patsientide arvust, kellel on mitteväikerakuline kopsuvähk ning kelle üldseisund võimaldab II valiku medikamentoosse ravi läbiviimist.

7.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

8. Kulutõhusus

8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Hinnatakse eraldi.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole:

Amicus Pharma OÜ

Laur Saar

laur.saar@amicuspharma.eu

Mob: 509 2124

Tel: 640 1033

8.2.teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Hinnatakse eraldi.

8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ajutise töövõimetuse hüvitiste kulude olulist muutust ette ei ole näha. Sellele vaatamata on efektiivsemate raviskeemide valikul võimalik pikendada patsientide elu ning parandada nende elukvaliteeti.

8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Võrreldes alternatiividega (dotsetakseel, pemetrekseel, erlotiniib) esineb nivolumaabiga oluliselt vähem raskeid kõrvaltoimed (raskusastmega ≥ 3). Seetõttu tavapäraste kõrvaltoimete raviks kasutatavate preparaate vajadus on nivolumaabiga oluliselt väiksem.

9. Omaosalus

9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Standardse ning elu pikendava kasvjavastase ravi puhul ei peaks patsiendi omaosalust üldse olema.

10. Esitamise kuupäev

31.12.2015

11. Esitaja nimi ja allkiri

Jana Jaal

12. Kasutatud kirjandus

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
2. Mägi M, Aareleid T. Vähihaigestumus ja selle muutused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88:635-40.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
5. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32:1277-80.
6. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18:2095-103.
7. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2005;353:123-32.
8. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22:1589-97.
9. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *The lancet oncology* 2012;13:300-8.
10. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32:1902-8.
11. Gerber DE, Rasco DW, Le P, Yan J, Dowell JE, Xie Y. Predictors and impact of second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the United States: real-world considerations for maintenance therapy. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011;6:365-71.