

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoterapiakuur, ravimi nivolumab lisamine olemasolevatele ravidele
Taotluse number	1242
Kuupäev	29.05.17

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Käesolevas taotluses taotletakse uue ravimi - nivolumab, lisamist neeruvähi ravis patsientidel, kes on eelnevalt ravi saanud vähemalt ühe ravimiga. Selleks soovitakse lisada uus ravim olemasolevasse tervishoiuteenuse koodi 352R või luua uus teenuskood. Uue ravimi lisamise aluseks on suur rahvusvaheline III faasi kliiniline uuring CheckMate 025. Uuringu tulemustele tuginedes on nivolumab lisatud rahvusvahelistesse ravijuhistesse.

Taotluse meditsiiniline näidustus on põhjendatud ja vastavuses ravimi registreeritud näidustusega: 'OPDIVO monoterapia on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutel eelneva ravi järgselt'.

Käesoleva taotluse raames taotletakse nivolumabi lisamist teenuskoodi 352R. Kogu kehtivat neeruvähi ravi rahastust tuleb siiski käsitleda tervikuna.

Haigekassa poolt on taotlejale esitatud täiendav küsimus: 'Milline võiks positiivse rahastamisotsuse korral olla nivolumabi osakaal teenuse 352R kulumudelis, milliseks võiksid kujuneda sel juhul teiste toimeainete (bevatsizumab, temsirolimus) osakaalud?'

Oluline antud taotluse hindamisel ei ole üksnes teenuskood 352R, vaid hinnata tuleb kogu neeruvähi rahastust tervikuna. Bevatsizumabi kasutus 1.rea ravis on oluliselt vähenenud seoses türosiinkinaasi inhibiitorite kasutusega. Temsirolimius on rahastatud üksnes halva prognoosi, kõrge riskiga patsientide ravis. Praeguse rahastuse tingimustes on nivolumab alternatiiv 2.rea ravis aksitiniibile ja täiendav ravivõimalus 3.ravireas heas üldseisundis patsiendile.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

2014. aastal registreeriti Eestis 8558 uut vähijuhtu, neeru- ja neeruvaagnavähk moodustas 5% kõikidest esmasjuhtudest. 2014 aastal diagnoositi Eestis esmaselt neeru- või neeruvaagnavähk 197 mehel ja 152 naisel (kokku 349 isikul). Umbes 23% meestel ja 16% naistel oli haigus diagnoosimisel metastaatiline (54 meest ja 24 naist, kokku 78 isikul). Varases staadiumis diagnoositud juhtudest umbes 50% haigus metastaseerub (135 isikul). Umbes 70% juhtudest on histoloogiliselt tegemist heledarakulise neeruvähiga, seega umbes $[(78+135) \times 0,7] = 149$ patsienti

võiks vajada ravi metastaatilise heledarakulise neeruvähi tõttu. Kõigi haigete üldseisund ei võimalda süsteemravi rakendada.

http://www.tai.ee/images/PDF/TSO_Viited_N%C3%A4hihaigestumus_Eestis_2014.pdf

Nivolumab on näidustatud eelnevalt vähemalt ühe ravimiga ravi saanud progresseeruva neeruvähiga patsientide ravis. Kliinilises praktikas oleks nivolumab 2.ravireas alternatiiviks aksitiniibile ja 3. või enamas ravireas täiendav ravivõimalus. Eestis on heledarakulise neeruvähi standardravi sunitiniib või pasopaniib 1.rea ravis, ja aksitiniib 2.rea ravis. Bevatsizumabi, interferooni ja temsiroliimuse osakaal on oluliselt vähenenud seoses suukaudsete türosiinkinaasi inhibiitorite kasutusega.

Ravimiameti ravimistatistikale tuginedes müüdi 2016 aastal Eestis 62,328 g aksitiniibi, aksitiniibi kasutatakse ainult neeruvähi ravis.

http://www.ravimiamet.ee/sites/default/files/dpd_2016_est.pdf

Aksitiniibi standardannus on 5 mg kaks korda päevas. Seega võib lihtsustatult hinnata:

- 10 mg päevas x 30 = 300 mg kuus on ühe patsiendi keskmine ravimi kogus;
- keskmine PFS aksitiniibi rühmas kliinilistes uuringutes oli 4,8 kuud;
- 300 mg x 5 kuud = 1500 mg ehk 1,5 g on keskmine ravimi kulu patsiendi kohta;
- 62 g : 1,5 g = 41, ehk **umbes 40 patsienti sai 2016 aastal Eestis ravi aksitiniibiga.**

Seega umbes 40 patsiendile aastas oleks alternatiivseks raviks nivolumab. Umbes 50% eelnevalt aksitiniibravi saanud patsientidest võimaldaks üldseisund jätkata 3.rea ravi, kuhu lisanduks uue võimalusena ravi nivolumabiga.

Võrdluseks, Ravimiameti ravimistatistikale tuginedes müüdi 2016 aastal Eestis 2,82 g temsiroliimust. Neeruvähi ravis on standardannus 25 mg üks kord nädalas (25 mg x 4 = 100 mg kuus, keskmine PFS uuringus 1.rea ravis 5,6 kuud; 100 mg kuus x 5 kuud = 500 mg ühe patsiendi keskmine ravimi kogus; 2,82 g : 0,5 g = 5 patsienti aastas. Võimalik patsientide arv võibolla pisut suurem (kuni 10), kuna kõik patsiendid ei talu 25 mg annust ja tõenäoliselt on vajadus teha ka ravipause. Samas tuleb arvestada, et temsiroliimuse on näidustatud ka mantelrakulise lümfoomi ravis. Maksimaalselt 5 kuni 10 kõrge riskiga patsienti aastas võib saada ravi temsiroliimusega.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Käesoleva taotluse esitamise aluseks on suur rahvusvaheline III faasi randomiseeritud uuring CheckMate 025, mille tulemustele tuginedes on nivolumab lisatud rahvusvahelistesse ravijuhistesse. Uuringutulemused on avaldatud 2015 ajakirjas NEJM.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Uuringusse kaasati 821 levinud või metastaatilise heledarakulise neeruvähiga patsienti. Kasutati kihistatud randomiseerimist vastavalt <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> (MSKCC) prognostilistele faktoritele ja eelnevale antiangiogeneelsele ravile. Patsientide keskmine vanus oli 62 aastat (vahemik 18 – 88 aastat), 75% olid mehed, 36% kuulus hea prognoosi gruppi, 49% keskmise ja 15% halva prognoosi gruppi.
--	--

	<p>72% patsientidest oli saanud ühe eelneva ravirea. 59% patsientidest oli saanud eelnevalt sunitiniibi, 30% pasopaniibi ja 12% aksitiniibi.</p> <p>Demograafiliste ja kliiniliste lähteandmete poolest vastab uuringugrupp väga hästi Eesti ravipraktikale ja taotluses kirjeldatud patsientidele.</p>
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>410 patsienti randomiseeriti saama ravi nivolumabiga 3 mg/kg manustatuna intravenoosselt iga kahe nädala järel.</p> <p>See on standardannus ja manustamisintervall, mida kasutatakse ka teiste vähipaikmete ravis.</p>
Võrdlusravi	<p>Võrdlusgrupp (N=411) sai ravi everoliimusega 10 mg suu kaudu iga päev, mis on standardannus.</p> <p>Eesti ravipraktikale, rahvusvahelistele ravijuhistele ja varasemate kliiniliste uuringute andmetele tuginedes oleks kõige sobivam võrdlusravi aksitiniib, 72% kaasatud patsientidest oli saanud eelnevalt ühe ravirea.</p>
Uuringu pikkus	<p>Uuringusse kaasatud patsientide minimaalne jälgimisperioodi pikkus oli 14 kuud.</p> <p>Uuringu pikkus on piisav, et adekvaatselt hinnata uuritava ravimi efektiivsust neeruvähi haigetel ≥ 2 ravireas.</p>
Esmane tulemusnäitaja	<p>Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus</p> <p>See on parim tulemusnäitaja ravi efektiivsuse hindamiseks eelnevalt ravitud pahaloomalise kasvajaga patsientidel.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Üldine elulemus oli 25,0 kuud nivolumabi rühmas ja 19,6 kuud everoliimuse rühmas, riski suhtarv HR=0,73 (98,5% CI 0,57 – 0,93; P=0.002).</p> <p>See tulemus on statistiliselt ja kliiniliselt oluline.</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Teiseseks tulemusnäitajaks oli progressiooni vaba elulemus (PFS).</p> <p>Mediaan PFS oli 4,6 kuud nivolumabi rühmas ja 4,4 kuud everoliimuse rühmas (HR=0.88; 95% CI 0,75 – 1,03; P=0.11), erinevus ei ole kliiniliselt ega statistiliselt oluline.</p>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Statistiliselt ja kliiniliselt oluline erinevus üldises elulemuses nivolumabi ja everoliimuse rühmas esines halva ja keskmise riski MSKCC prognostilistes gruppides, hea prognoosi grupis kliiniliselt ega statistiliselt olulist erinevust üldises elulemuses ei esinenud (N=293; HR=0.89; 95%CI 0,59 – 1,32).</p> <p>Vähemalt kaks eelnevat antiangiogeenset ravirida saanud patsientide alagrupis üldine elulemus nivolumabi ja everoliimuse rühmas ei olnud</p>

	statistiliselt oluline (N=230; HR=0,89; 95%CI 0,61 – 1,29).
--	---

Käesoleva taotlusega soovitakse nivolumab lisada neerukasvajate olemasolevatele ravidele. CheckMate 025 uuringusse kaasati neerurakulise vähiga patsiendid, kellel histoloogias esines heledarakuline komponent. Seega vajab täpsustamist, millisele histoloogilisele vormile ravi lisamist taotletakse. Taotluses esinev sõnastus 'neerukasvajate ravi' on vastavuses ravimi registreeritud näidustusega.

Euroopa Ravimiameti koduleheküljelt on leitav ravimiameti ametlik seisukoht antud küsimuses: *'In addition, no patients with non-clear cell RCC have been treated with nivolumab, but in light of the unique mechanism of action of nivolumab which is independent of any specific mutations such as the Von Hippel-Liday (VHL) mutation, restrictions based on histology subtype are not deemed appropriate. This is consistent with regulatory precedent, taking also into account the rarity of non-clear cell RCC.'*

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf

Andmeid mitte-heledarakulise neeruvähiga patsientide ravis oodatakse käimasolevast uuringust CA209374.

2016 aastal uuendatud ESMO (ingl *European Society of Medical Oncology*) ravijuhis ei soovita nivolumabi mitte-heledarakulise histoloogiaga patsientidele [1].

Eestis puudub rahastus mitte-heledarakulise neeruvähi metastaatilise haiguse raviks. Rahastuse puudus türosiinkinaasi inhibiitorite ja mTOR inhibiitoritega nendel haigetel vajab kaasajastamist tuginedes olemasolevale tõendus põhisele.

Võttes aluseks praegu kehtivat rahastuse korda oleks positiivse vastuse korral võimalik nivolumabravi üksnes heledarakulise neeruvähiga patsientidel.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud kõrvaltoimete kokkuvõte on asjakohane, kajastab adekvaatselt kliinilises uuringus raporteeritud kõrvaltoimeid. Üldise kõrvaltoimete profiili võib taotletava nivolumabraviga pidada soodsamaks, ravi on paremini talutav kui everoliimus. Eelkõige on märkimisväärne erinevus stomatiidi ja aneemia esinemissageduses, mis on everoliimusravi hästi teadaolevad sagedased kõrvaltoimed. Nivolumabravi üks tõsisemaid võimalikke kõrvaltoimeid on mitte-infektsioosne kopsupõletik ehk pneumoniit, mida esines everoliimuse rühmas rohkem kui nivolumabi rühmas.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

CheckMate 025 uuringu tulemustele tuginedes on nivolumab lisatud kõigisse rahvusvahelistesse ravijuhistesse eelnevalt ravi saanud levinud või metastaatilise neeruvähiga patsientidel.

Vastavad muutused on sisse viidud nii Euroopa (ingl *European Society of Medical Oncology*) 2016 aastal uuendatud ravijuhisesse kui Ameerika (ingl *National Comprehensive Cancer Network*) 2017 aastal uuendatud ravijuhisesse [1,2].

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Kliinilises uuringus RECORD-1 eelnevalt ravitud neeruvähiga patsientidel võrreldi everoliimust parima toetava raviga [3]. Mediaan PFS oli 4,9 kuud everoliimuse rühmas ja 1,9 kuud parima toetava ravi rühmas (HR=0,33; 95% CI 0,25 – 0,43). Üldises elulemuses statistiliselt olulist erinevust ei esinenud, 14,8 kuud everoliimuse rühmas ja 14,4 kuud parima toetava ravi rühmas (HR=0,87, 95%CI 0,65 – 1,15). Everoliimus ei ole Eesti Haigekassa poolt rahastatud.

CheckMate 025 uuring on tehtud patsientidel, kes olid eelnevalt ravi saanud vähemalt ühe angiogeneesi inhibiitoriga. Eesti Haigekassa poolt on patsientidele, kelle haigus progresseerub ravi ajal angiogeneesi inhibiitori sunitiniibi või pasopaniibiga, rahastatud 2.rea ravi aksitiniibiga. Checkmate 025 uuringus ei esinenud statistiliselt ega kliiniliselt olulist erinevust üldises elulemuses patsientide alagrupis, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt kahe angiogeneesi inhibiitoriga (N=230; HR=0,89; 95%CI 0,61 – 1,29).

Kliinilises uuringus SWITCH võrreldi kahte raviviisi, ühes rühmas alustasid patsiendid sunitiniibravi ja progressioonil jätkasid sorafeniibraviga (N=183), teises ravirühmas alustasid sorafeniibravi ja progressioonil jätkasid sunitiniibraviga (N=182) [4]. Mõlemas ravirühmas oli üldine elulemus ligikaudu 30 kuud (HR=1,0, 90% CI 0,77 – 1,30; p=0,5).

Kliinilises uuringus AXIS võrreldi sorafeniibi ja aksitiniibi 2.rea ravis, patsiendid olid eelnevalt ravi saanud kas sunitiniibi, bevatsizumabi ja interferooniga, temsiroliimuse või tsütokiinidega [5]. Mediaan PFS oli 6,7 kuud aksitiniibi rühmas ja 4,7 kuud sorafeniibi rühmas (HR=0,665; 95%CI 0,544 – 0,812), kuid üldises elulemuses statistiliselt olulist erinevust polnud (20,1 kuud aksitiniibi ja 19, 2kuud sorafeniibi rühmas).

Puudub kliiniline uuring, kus angiogeneesi inhibiitorit oleks 2.ravireas võrreldud everoliimusega.

Kliiniline uuring RECORD-3 võrdles kahte raviviisi, ühes rühmas alustasid patsiendid ravi everoliimusega ja progressioonil jätkasid sunitiniibiga, teises rühmas alustasid patsiendid ravi sunitiniibiga ja progressioonil jätkasid everoliimusega [6]. Esimesel progressioonil mediaan PFS oli 10,7 kuud sunitiniibi rühmas ja 7,8 kuud everoliimuse rühmas. Üldine elulemus everoliimus->sunitiniib rühmas oli 22,4 kuud ja sunitiniib->everolimuse rühmas oli 32 kuud (HR=1,2; 95%CI 0,9 – 1,6).

Kokkuvõtteks võib väita, et mTOR inhibiitoritel, sh everoliimusel on tõestatud efektiivsus heledarakulise neeruvähi ravis, kuid erinevate kliiniliste uuringute andmete tuginedes oleks asjakohasem võrdlusgrupp CheckMate 025 uuringus olnud angiogeneesi inhibiitor, aksitiniib või sorafeniib.

Lisaks nivolumabile on 2016/2017 aastal rahvusvahelistesse ravijuhistesse lisandunud veel kaks ravisoovitust.

Kliinilises uuringus METEOR võrreldi eelnevalt ravitud patsientidel kabosantiniibravi (angiogeneesi inhibiitor, lisaks inhibeerib mitmeid teisi kinaase) everoliimusega [7]. Mediaan PFS oli 7,4 kuud kabosantiniibi rühmas ja 3,8 kuud everoliimuse rühmas (HR=0,58, 95%CI 0,45 – 0,75). Üldine elulemus oli 21,4 kuud kabosantiniibi ja 16,5 kuud everoliimuse rühmas (HR=0,66; 95%CI 0,53 – 0,83).

II faasi kliinilises uuringus eelnevalt ravi saanud patsientidel võrreldi lenvatiniibravi (angiogeneesi inhibiitor, lisaks inhibeerib mitmeid teisi kinaase) (N=52), everoliimusega (N=50) ja lenvatiniib-everoliimus kombinatsioonraviga (N=51) [8]. Kombinatsioonravi pikendas oluliselt PFS 14,6 kuud vs 5,5 kuud everoliimuse rühmas ja 7,4 kuud lenvatiniib monoterapia rühmas. Lenvatiniib monoterapia korral oli PFS erinevus everoliimusravist statistiliselt oluline (HR=0,61; 95% CI 0,38 – 0,98; p=0,048).

Nii kabosantiniibi kui lenvatiniibi puhul on tegemist suukaudse raviga.

Uuritavat ravi (nivolumab, kabosantiniib või lenvatiniib) on võrreldud everoliimusega ka teistes kliinilistes uuringutes, kõigis kolmes uuringus oli everoliimusrühmas keskmine PFS umbes 4 kuud.

Seega tuleb täiendavalt arvesse võtta, et ka teistes viimasel paaril aastal kliinilisse kasutusse lisandunud ravimitega tehtud uuringutes on võrdlusravimina kasutatud everoliimust. Kas ja milline uutest ravimitest – nivolumab, kabosantiniib või lenvatiniib, on oma efektiivsuselt parem kui praegune standardravi aksitiniib jääb selgusetuks.

CheckMate 025 uuringus pikendas nivolumab everoliimusega võrreldes keskmist elulemust umbes 5 kuud, mis on kliiniliselt oluline erinevus, sh on ravi väga hästi talutav.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

CheckMate 025 uuringu tulemustele tuginedes on nivolumab lisatud kõigisse rahvusvahelistesse ravijuhistesse eelnevalt ravi saanud levinud või metastaatilise neeruvähiga patsientidel.

Vastavad muudatused on sisse viidud nii Euroopa (ingl *European Society of Medical Oncology*) 2016 aastal uuendatud ravijuhisesse kui Ameerika (ingl *National Comprehensive Cancer Network*) 2017 aastal uuendatud ravijuhisesse [1,2].

2016 aastal on NICE pidanud kulutõhusaks ja kiitnud heaks nivolumabi lisamise eelnevalt ravi saanud neeruvähiga patsientide ravis võttes aluseks ravimi konfidentsiaalse kokkuleppehinna [9].

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Nivolumabravi on intravenoosne. Ravi läbiviimine eeldab arstiviisi iga kahe nädala järel koos vereanalüüside, intravenoosse keemiaravi valmistamise ja manustamisega. Ravi läbiviimiseks vajalikud tingimused on standardsed ja olemas kõigis keemiaravi üksustes.

Everoliimusravi ja aksitiniibravi puhul on tegemist suukaudse raviga. Ravi alustamise järel, hea taluvus korral piisab visiidist ravisutusse 1-2 korda kolme kuu jooksul. Võrreldes praegu kehtiva standardravi aksitiniibiga suureneb arstivisiitide arv ja lisanduvad ravimi manustamise kulud.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Ravi viiakse läbi keemiaravi manustamiseks pädevust omavates keskustes, milleks on PERH, TÜK ja ITK. Ravi teostamiseks vajalikud tingimused on standardsed. Ravi ordineerib onkoloog. Ravi on ambulatoorne.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Laiendatud kättesaadavuse programmi raames on Eestis ravi saanud 21 neeruvähiga patsienti. Lisaks on sama programmi raames ravi saanud melanoomiga ja kopsuvähiga patsiendid. Samuti on käimas mitmed immuunravi kliinilised uuringud erinevate vähipaikmetega. Kokkuvõttes võib väita, et onkoloogide kogemus on piisav vastava ravi läbi viimiseks.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Nivolumab on näidustatud neeruvähi ravis, hoolimata histoloogilisest alavormist. Kliinilisse uuringusse CheckMate 025 olid kaasatud üksnes heledarakulise histoloogiaga patsiendid. Eestis puudub hetkel rahastus mitte-heledarakulise neeruvähi ravis. Seega positiivse otsuse korral ei saaks nivolumabi neil haigetel esimese rea rahastuse puudumise tõttu kasutada.

Ravimiameti ravimistatistikale tuginedes sai 2016 aastal aksitiniibravi 40-50 patsienti. Nendel heledarakulise histoloogiaga patsientidel oleks nivolumab alternatiiv 2.rea ravis.

Checkmate 025 uuringus ei esinenud statistiliselt ega kliiniliselt olulist erinevust üldises elulemuses patsientide alagrupis, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt kahe angiogeneesi inhibiitoriga (N=230; HR=0,89; 95%CI 0,61 – 1,29). Seejuures tuleb mainida, et ainult 12% (N=101) kõigist uuringusse kaasatud patsientidest olid eelnevalt saanud aksitiniibravi, mistõttu pole uuringu tulemused otseselt ülekantavad 3.raviritta pärast aksitiniibi.

Kokkuvõttes võib üldjoontes nõustuda taotluses esitatud patsientide arvuga. Kui positiivse otsuse saab nivolumabravi nii 2. kui 3.rea neeruvähi ravis, siis on prognoositav patsientide arv 50 kuni 70 patsienti aastas. Patsienti arv võib veel suureneeda kui lisanduvad mitte-heledarakulise histoloogiaga patsiendid. Täpne ülevaade nende patsientide arvust Eestis kahjuks puudub. Kui positiivse otsuse saab üksnes 3.rea ravi, siis on prognoositav patsientide arv 20-25 patsienti aastas.

Keskmine PFS nivolumabravi rühmas oli 4,6 kuud ja ravikestuse mediaan oli vastavalt 5,5 kuud. Seega keskmiselt saab üks patsient 10-12 ravikuuri. Olulist kumuleerumist aastati oodata ei ole.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Suureneb märkimisväärselt arstivisiitide arv kuna ravimi manustamine toimub iga kahe nädala järel. Iga kahe nädala järel tuleb enne järgmise ravikuuri manustamist teha vereanalüüsid - hematoloogia ja biokeemia (kreatiniin, ASAT, ALAT, bilirubiin) ning kilpnäärme hormoon TSH. Türosiinkinaasi inhibiitoritega võrreldes lisanduvad ravimi lahustamise ja manustamisega seotud kulud.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Intravenoosse ravimi lahustamine ja manustamine.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Hetkel puudub Eestis rahastus mitte-heledarakulise neeruvähi metastaatilise haiguse raviks. Esimese ravirea rahastuse puudumise tõttu ei ole nivolumabravi neile patsientidele rakendatav, ja juhud kui patsient on ise oma ravi finantseerinud.

Hetkel on heledarakulise neeruvähi teise rea standardravi aksitiniib. Aksitiniib on suukaudne ravi. Kliiniliste uuringute andmetest ei selgu, kes on kõige sobivamad patsiendid nivolumabraviks. Praegu kehtiva rahastuse alusel oleks nivolumab alternatiiv aksitiniibile 2.rea ravis või täiendav ravivõimalus 3. või enama rea ravis. CheckMate 025 uuringu alagrupi andmetele tuginedes ei pikendanud nivolumab üldist elulemust võrreldes everoliimusega patsientidel, kes olid saanud eelnevalt vähemalt 2 ravirida angiogeneesi inhibiitoritega. Everoliimus ei ole Eestis rahastatud.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Ravimiameti ravimitestatistikale tuginedes võib eeldada, et 2016 aastal sai Eestis aksitiniibravi 40-50 patsienti. Umbes 50% nendest patsientidest võimaldab üldseisund jätkata 3.rea ravi. Seega teenuse lisandumisel 3.rea ravis suureneks ravijuhtude arv 20-25 patsienti aastas. Teenuse lisandumisel 2.rea ravis väheneks aksitiniibravi saavate patsientide arv proportsionaalselt.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusena kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Pole asjakohane

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Pole asjakohane

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

Nivolumabravi on hästi talutav, väga harvadel juhtudel võib ravi põhjustada kõrvaltoimeid, mis viivad töövõimetuseni. Enamik haigeid on ravi ajal soovi korral võimelised tööl käima. Töövõimetus on tingitud eelkõige haigusest ja metastaaside asukohast.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Arvestades, et tegemist on pahaloolumulise kasvajaga, siis ei ole patsiendi omaosalus põhjendatud. Ravi on hästi talutav ja enamik töövõimelistest patsientidest peaks olema suuteline soovi korral tööd tegema.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Arvestades, et tegemist on pahaloolumulise kasvajaga, siis on teenuse väärkasutamise tõenäosus väike.

Liigkasutamise tõenäosus on seotud eelkõige ravi hea taluvusega. Lisaks tuleb arvestada, et immuunravi kasutamisel, hoolimata pahaloolumulise kasvaja tüübist, esineb kuni 10%-dil patsientidel pseudoprogressioon, st haiguse radioloogiline progressioon RECIST kriteeriumide alusel esimeses(tes) uuringutes, kuid järgnevates radioloogilistes uuringutes kirjeldatakse head ravivastust. Pseudoprogressiooni võimalust arvestades on põhjendatud ravi jätkamine olulise radioloogilise progressioonita, heas üldseisundis, kliiniliselt stabiilsel patsiendil. Uuringus Checkmate 025 jätkas 44% patsientidest nivolumabgrupis ravi nivolumabiga pärast progressiooni.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Tegemist on immuunraviga, mis tugevdab organismi T-rakulist kasvajakasvatust immuunsust. Tegemist on monoklonaalse antikehaga, mistõttu individuaalsed geneetilised erinevused ravimeid metaboliseerivates ensüümides jm ei oma antud juhul ravimi eliminatsioonis tähtsust.

Ravimi toimemehhanismi arvestades on ravimi kasutamiskogemus vähene tõsiseid autoimmuunhaigusi põhjustavatel patsientidel. Neeruvähiga haigetel esineb selliseid patsiente tõenäoliselt alla 5-10%.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Eritingimuste lisamine teenuse kohaldamisel pole näidustatud.

Lähtuvalt CheckMate 025 uuringu tulemustest võiks tootja esitada täiendavaid andmeid ravi efektiivsuse kohta hea prognoosi grupi patsientidel.

Eesti rahastust arvestades vajab täpsustamist, millise histoloogilise tüübiga haigete ravile rahastust taotletakse.

Haigekassa poolt on taotlejale esitatud täiendav küsimus. 'Kas teenuse rakendustingimustes peaks sätestama, et teenuse osutamisel peavad ajumetastaasid olema välistatud?'

Seda ei peaks sätestama rakendustingimustes, vaid jätma arstlikuks otsuseks. Ajumetastaasid võivad olla ravitud kirurgiliselt või kiiritusraviga, määrav on siiski haige üldseisund.

17. Kokkuvõte

On olemas selge vajadus metastaatilise neeruvähi täiendavateks ravivõimalusteks. Nivolumab on efektiivne ja hea taluvusega ravim, pikendades neeruvähi

patsientide keskmist elulemust võrreldes everoliimusega 5 kuud, see on nii statistiliselt kui kliiniliselt oluline erinevus.

Käesolevas taotluses taotletakse uue ravimi - nivolumab, lisamist neeruvähi ravis patsientidel, kes on eelnevalt ravi saanud vähemalt ühe ravimiga. Selleks soovitakse lisada uus ravim olemasolevasse tervishoiuteenuse koodi 352R. Oluline antud taotluse hindamisel ei ole üksnes teenuskood 352R, vaid hinnata tuleb kogu neeruvähi rahastust tervikuna. Bevatsizumabi kasutus 1.rea ravis on oluliselt vähenenud seoses türosiinkinaasi inhibiitorite kasutusega. Temsiroliimus on rahastatud üksnes halva prognoosi, kõrge riskiga patsientide ravis.

Praeguse rahastuse tingimustes on nivolumab alternatiiv 2.rea ravis aksitiniibile (40-50 patsienti aastas) ja täiendav ravivõimalus 3.ravireas heas üldseisundis patsiendile (20-25 patsienti aastas).

Eestis puudub rahastus mitte-heledarakulise neeruvähi metastaatilise haiguse raviks. Rahastuse puudus türosiinkinaasi inhibiitorite ja mTOR inhibiitoritega nendel haigetel vajab kaasajastamist tuginedes olemasolevale tõendus põhisele.

Vajab täpsustamist, millisele histoloogilisele vormile ravi lisamist käesolevas taotluses taotletakse.

Statistiliselt ja kliiniliselt oluline erinevus üldises elulemuses nivolumabi ja everoliimuse rühmas esines halva ja keskmise riski MSKCC prognostilistes gruppides, hea prognoosi grupis kliiniliselt ega statistiliselt olulist erinevust üldises elulemuses ei esinenud.

Checkmate 025 uuringus ei esinenud statistiliselt ega kliiniliselt olulist erinevust üldises elulemuses patsientide alagrupid, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt kahe angiogeneesi inhibiitoriga. Seejuures tuleb mainida, et ainult 12% (N=101) kõigist uuringusse kaasatud patsientidest olid eelnevalt saanud aksitiniibravi, mistõttu pole uuringu tulemused otseselt ülekantavad 3.raviritta pärast aksitiniibi.

18. Kasutatud kirjandus

1. ESMO ravijuhis:
<http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma>
2. NCCN ravijuhis:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf
3. RECORD-1 uuring: Motzer RJ et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116(18):4256-65.
4. SWITCH uuring: Eichelberg C et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(5):837-47.
5. AXIS uuring: Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
6. RECORD-3 uuring: Knox JJ et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 Study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-

- line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol* 2017 doi: 10.1093/annonc/mdx075 [Epub ahead of print]
7. METEOR uuring: Choueiri TK et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *NEJM* 2015;373:1814-1823.
Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917–927.
 8. Motzer RJ et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473–82.
 9. NICE soovitus: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>