

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Tartu maakond, Tartu linn, L. Puusepa tn 6, 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	xxxxxxxxxx
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja 1	Eesti Onkoloogide Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	onkoloogideselts@gmail.com
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Hannes Jürgens
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	xxxxxxxxxxxx
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Hannes.jurgens@kliinikum.ee
1.10 Kaastaotleja 2	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts
1.11 Kaastaotleja e-posti aadress	onkoloogia@gmail.com
1.12 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Marju Kase
1.13 Kontaktisiku telefoninumber	xxxxxxxxxxxx
1.14 Kontaktisiku e-posti aadress	Marju.kase@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	352R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Neerukasvajate kemoteraapia, kahenädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ²	

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

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotleme raviskeemi nivolumab + kabosantiniib (NIVO + CABO) lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoterapia“ kaugelearenenud neerurakkkartsinoomiga patsientide esmavaliku raviks.

Peamised rahvusvahelised ravijuhised soovivad kaugelearenenud RCC esimese rea ravina immuunravi sisaldavaid kombinatsioone, millest täna ei ole Eestis ükski soodustatud.

NIVO + CABO on üks immuunravi kombinatsioonidest, millele on ESMO, EAU ja NCCN andnud kõige tugevamad soovitus tasemed (vastavalt IA, 1b, ja Kategooria 1). ESMO kliinilise kasu hinnang (MCBS skoor) sellele kombinatsioonile on 4.

Kliiniline uuring Checkmate 9ER võrdles NIVO + CABO kombinatsioonravi sunitiniib monoraviga ning leidis, et kombinatsioonravi pikendas oluliselt progressioonivaba elulemust, üldist elulemust ja üldist ravivastuse määra.

NIVO + CABO kombinatsioonravi lisamine teenuste loetellu võimaldaks RCC patsientidele Eestis tõhusamat 1. rea ravi.

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

Kabosantiniib kombinatsioonis nivolumabiga on näidustatud esimese rea ravina kaugelearenenud neerurakkkartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel.

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

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

C64 - Neeru (v.a neeruvaagna) pahaloomuline kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Neeruvähk on suhteliselt harvaesinev pahaloomuline kasvaja, mis moodustab ligikaudu 3-4% kõikidest vähijuhtudest (Mahdaviifar, 2018). Neerurakk-kartsinoom ehk RCC (*renal cell carcinoma*) on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades ligikaudu 90%-i kõikidest neeruvähi juhtudest (Ljungberg, 2022). RCC patsiendid saab klassifitseerida IMDC riski hindamise kriteeriumite kohaselt kolme riskirühma: hea, keskmine ja halb prognoos (Heng, 2013).

RCC-d on raske varakult tuvastada, kuna haigus on alguses üldiselt asümptomaatiline või tekivad mittespetsiifilised sümptomid (nt väsimus, palavik) (Cohen, 2005). Ainult <10% juhtudel esinevad klassikalised sümptomid: hematuuria, seljavalu ning palpeeritav mass kõhuõõnes (Cohen, 2005). Mediaanvanus diagnoosi ajal on 65 aastat (SEER, 2021). 15-23% patsientide puhul haigus esmadiagnoosi ajaks metastaseerunud (SEER, 2022; Cancer Research UK, 2022; Mägi, 2022).

Metastaatiline haigus progresseerub kiiresti: kaugelearenenud RCC 3-aasta ja 5-aasta elulemus on vastavalt 21% ja 13% (Wahlgren, 2013). Keskmise ja halva prognoosiga patsientide elulemus on oluliselt lühem kui madala riskiga patsientidel (Tabel 1).

Tabel 1. Metastaatilise RCC-ga patsientide elulemus

Patsiendigrupp	Üldine elulemus, mediaan (95% CI)
Ravimata patsiendid	9,2 kuud
Patsiendid, kes saavad sihtmärgistatud esimese rea ravi	
Kõik riskikategooriad	20,9 kuud (19,6 – 22,5)
Hea prognoos	43,2 kuud (31,4 – 50,1)
Keskmine prognoos	22,5 kuud
Halb prognoos	7,8 kuud
Keskmine ja halb prognoos	14,7 kuud (13,3 – 16,5)

Allikad: Heng, 2013; Ko, 2014; Wahlgren, 2013.

Eestis on täna kaugelearenenud RCC esimese rea ravivõimalusteks TKI-d (sunitiniib, pasopaniib) hea kuni keskmise prognoosiga patsientidel ning mTOR inhibiitor temsiroliimus halva prognoosiga patsientidel.

Viimase paari aasta jooksul on esimese rea ravivõimalused kiiresti arenenud: Euroopas on heaks kiidetud mitmed immuunravi sisaldavad kombinatsioonid: nivolumab + kabosantiniib, nivolumab + ipilumab, aksitiniib + pembrolizumab ja aksitiniib + avelumab. Viimased rahvusvahelised ravijuhised eelistavad immuunravi kombinatsioone TKI monoravile (Powles, 2021; Ljungberg, 2022; NCCN, 2022).

Nivololumab + kabosantiniib skeemi lisamine 1. rea teenuste hulka annaks Eesti patsientidele juurdepääsu efektiivsemale 1. rea ravile ning võimaldaks nendel kaugelarenenud haigusega patsientidel elada kauem progressioonivabalt ning pikendada üldist elulemust.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- 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. Otsingu märksõnad olid „cabozantinib nivolumab renal cell carcinoma“, piiranguga „clinical trial“. Otsingu tulemusel leiti 5 vastet, mille hulgas oli üks III faasi uuring (Checkmate 9ER).

Taotluses on kajastatud Checkmate 9ER uuringu kolm vaheanalüüsi:

- **Esmane analüüs** – Choueiri et al, 2021
- **Teine vaheanalüüs** (konverentsi abstrakt) – Motzer, et al 2021
- **OS analüüs** (konverentsi abstrakt) – Powles, et al 2022

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Checkmate 9ER oli randomiseeritud, avatud III faasi uuring, kus hinnati nivolumabi ja kabosantiniibi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust kaugelarenenud/ metastaatilise RCC esimese valiku ravis.

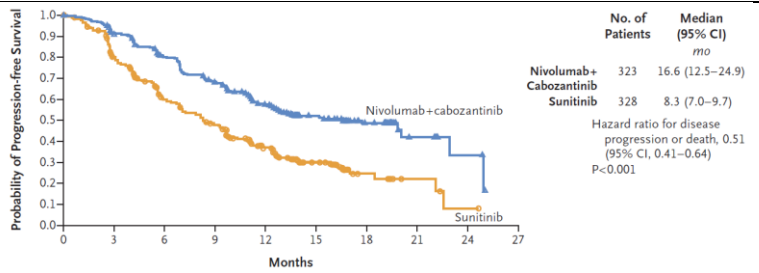
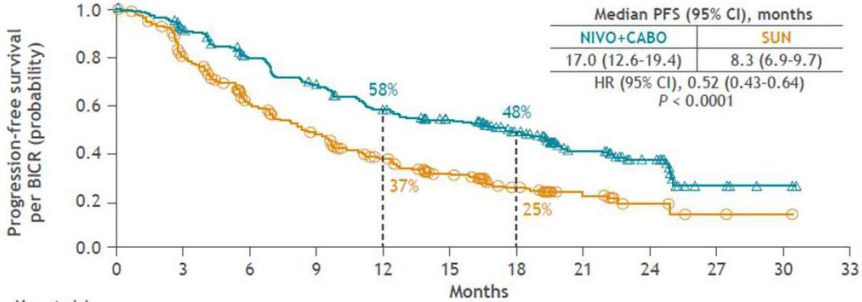
Uuringusse kaasati kaugelarenenud või metastaatilise heledarakulise RCC-ga patsiendid (18-aastased ja vanemad), kelle Karnofsky sooritusvõime skoor (KPS) oli > 70% ning haigus oli mõõdetav RECIST v1.1 kriteeriumi järgi, hoolimata sellest, milline oli nende PD-L1 väärtus või IMDC riskikategooria.

Uuringust jäeti välja autoimmuunhaigustega patsiendid ja teiste meditsiiniliste seisunditega patsiendid, kes vajasisid süsteemset immunosupressiooni, samuti patsiendid, kes olid saanud eelnevalt anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 või anti-CTLA-4 antikehasid, kelle hüpertensioon ei allunud hüpertensioonivastasele ravile või kellel olid aktiivsed metastaasid ajus või ravile allumatu neerupealiste puudulikkus.

Uuringu rühmad:

- Nivololumab + kabosantiniib (NIVO+CABO): n=323
- Sunitiniib (SUN): n=328

	<p>Patsientide lühiiseloostus: Patsientide demograafilised ja kliinilised omadused olid mõlemas rühmas üldjuhul sarnased. Mediaanvanus oli NIVO + CABO rühmas 62 aastat (vahemikus 29...90) ja SUN rühmas 61 aastat (vahemikus 28...86). Mõlemas rühmas olid enamik patsiente <65 aastased (vastavalt 59% ja 64%). Enamus patsientidest olid meessoost (73,9%) ja euroopiidse rassi esindajad (81,9%).</p> <p>Patsientide jaotus vastavalt IMDC riskikategooriatele oli 22,4%-l hea, 57,8% keskmine ja 19,8%-l halb.</p> <p>72,5%-l patsientidest oli kasvaja PD-L1 ekspressioon alla 1% või määramatu ja 24,9%-l oli PD-L1 ekspressioon \geq 1%.</p> <p>11,5%-l patsientidest oli tegu sarkomatoidse tuumoriga.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Kabosantiniib 40 mg ööpäevas suukaudselt kuni progressiooni ja nivolumabi 240 mg iga 2 nädala järel intravenoosselt maksimaalselt 2 aastat või kuni progressiooni.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Sunitiniibi 50 mg ööpäevas suukaudselt 4 nädalat, seejärel 2 nädalat ilma, kuni progressioonini.
4.2.4 Uuringu pikkus	Mediaan jälgimisaeg oli lõpliku OS analüüsi ajal mediaan 32,9 kuud. Ravikestuse mediaan NIVO+CABO ravirühmas oli 14,26 kuud (vahemik: 0,2...27,3 kuud) ja SUN ravirühmas 9,23 kuud (vahemik: 0,8...27,6 kuud).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Progressioonivaba elulemus (PFS)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>NIVO+CABO pikendas oluliselt progressiooni-vaba elulemust.</p> <p><u>Mediaan PFS (teine vaheanalüüs):</u> NIVO+CABO: 17,0 kuud (95% CI 12,6 – 19,4) SUN: 8,3 kuud (95% CI 6,9 – 9,7) HR: 0,52 (95% CI 0,43 – 0,64)</p> <p><u>12-kuu PFS määr:</u> NIVO+CABO: 57,6% (95% CI 51,7 – 63,1) SUN: 36,9% (95% CI 31,1 – 42,8)</p>

	 <p>No. at Risk</p> <table border="1"> <tr> <td>Nivolumab+cabozantinib</td> <td>323</td> <td>279</td> <td>234</td> <td>196</td> <td>144</td> <td>77</td> <td>35</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Sunitinib</td> <td>328</td> <td>228</td> <td>159</td> <td>122</td> <td>79</td> <td>31</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table> <p><i>Joonis 1. PFS esimese vaheanalüüsi ajal (Choueiri et al, 2021)</i></p>  <p>Median PFS (95% CI), months</p> <table border="1"> <tr> <td>NIVO+CABO</td> <td>17.0 (12.6-19.4)</td> </tr> <tr> <td>SUN</td> <td>8.3 (6.9-9.7)</td> </tr> </table> <p>HR (95% CI), 0.52 (0.43-0.64) P < 0.0001</p> <p>No. at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>NIVO+CABO</td> <td>323</td> <td>280</td> <td>236</td> <td>201</td> <td>166</td> <td>145</td> <td>102</td> <td>56</td> <td>26</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>SUN</td> <td>328</td> <td>230</td> <td>160</td> <td>122</td> <td>87</td> <td>61</td> <td>37</td> <td>17</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table> <p><i>Joonis 2. PFS teise vaheanalüüsi ajal (Motzer et al, 2021)</i></p>	Nivolumab+cabozantinib	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0	Sunitinib	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0	NIVO+CABO	17.0 (12.6-19.4)	SUN	8.3 (6.9-9.7)	NIVO+CABO	323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0	SUN	328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0
Nivolumab+cabozantinib	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0																																											
Sunitinib	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0																																											
NIVO+CABO	17.0 (12.6-19.4)																																																				
SUN	8.3 (6.9-9.7)																																																				
NIVO+CABO	323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0																																									
SUN	328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0																																									
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Üldine elulemus (OS) Objektiivne ravivastuse määr (ORR) Kasvajakollete kahanemine</p>																																																				
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>NIVO+CABO pikendas üldist elulemust 3,4 kuu võrra.</p> <p><u>Mediaan OS (lõplik OS analüüs):</u> NIVO+CABO: 37,7 kuud SUN: 34,3 kuud HR: 0,70 (95% CI 0,55 – 0,90)</p> <p>NIVO+CABO parandas oluliselt üldist ravivastuse määra, täieliku ravivastusemäära ja ravivastuse kestust.</p> <p><u>ORR (lõplik OS analüüs):</u> NIVO+CABO: 55,7% (95% CI 50,1 – 61,2) SUN: 28,4% (95% CI 23,5 – 33,6) P<0,001</p> <p><u>Täieliku ravivastuse määr (lõplik OS analüüs):</u> NIVO+CABO: 12,4% SUN: 5,2%</p> <p><u>Ravivastuse mediaankestus (lõplik OS analüüs):</u> NIVO+CABO: 23,1 kuud SUN: 15,1 kuud</p>																																																				

	<p><u>Mediaanaeg ravivastuseni (esmane analüüs):</u> NIVO+CABO: 2,8 kuud SUN: 4,2 kuud</p> <p>Rohkem NIVO+CABO rühma patsiente saavutasid haiguskollete kahanemise võrreldes SUN rühmaga.</p> <p><u>Haiguskollete kahanemine (esmane analüüs):</u> NIVO+CABO: 94,7% patsiente SUN: 84,9% patsiente</p> <p><u>Haiguskollete kahanemine $\geq 30\%$ võrra (esmane analüüs):</u> NIVO+CABO: 70,4% patsiente SUN: 42,5% patsiente</p>
--	---

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> - ülemiste hingamisteede infektsioon - infusiooniga seotud ülitundlikkusreaktsioon - hüpertüreos, hüpötüreos - vähenenud söögiisu - düsgeusia, pearinglus, peavalu - hüpertensioon - düsfoonia, hingeldus, kõha - kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, stomatiit, kõhuvalu, düspepsia - palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, lööve, pruuritus - lihaste ja luustiku valu, artralgia, lihasspasmid - proteiinuuria - väsimus, palavik, turse
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> - kopsupõletik - eosinofiilia - ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon) - neerupealiste puudulikkus - dehüdratsioon - perifeerne neuropaatia - tinnitus - kuivsilmsus, hägune nägemine - kodade virvendusarütmia, tahhükardia - tromboos - pneumoniit, kopsuemboolia, epistaksis, pleuraefusioon - koliit, gastriit, suu valu, suukuivus, hemorroidid - hepatiit - alopeetsia, kuiv nahk, erüteem, juukse värvi muutused

	<ul style="list-style-type: none"> - artriit - neerupuudulikkus, äge neerukahjustus - valu, rinnavalu
Rasked kõrvaltoimed	NIVO + CABO kombinatsiooniravis olid kõige sagedamini esinevateks rasketeks kõrvaltoimeteks (esinemissagedus $\geq 1\%$) kõhulahtisus, pneumoniit, kopsuemboolia, kopsupõletik, hüponatreemia, palavik, neerupealiste puudulikkus, oksendamine, dehüdratsioon.
Võimalikud tüsistused	<p>NIVO + CABO kombinatsiooniraviga esinenud tüsistused:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seedetrakti perforatsioon esines 1,3%-l (4/320) ravitud patsientidest. Üks juht oli 3. astme kõrvaltoime, 2 juhtu olid 4. astme ning üks juht 5. astme (surmaga lõppenud) kõrvaltoimed. - Fistulid esinesid 0,9% (3/320) ravitud patsientidest ning need olid 1. astme kõrvaltoimed. - Hemorraagia (3. ja suurema raskusastmega) esines 1,9% (6/320) ravitud patsientidest. - Hüpotüreoidismi esines 35,6% (114/320) ravitud patsientidest.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

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

Nt: 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.

Kõrvaltoimete kahtluse korral võib vajalik olla ajutine ravi lõpetamine või annuse vähendamine. CHECKMATE 9ER uuringus esines NIVO annustamise edasilükkamist 71,9% patsientidel, CABO annustamise edasilükkamist 68,1% patsientidel ja SUN annustamise edasilükkamist 51,9% patsientidel. Annust vähendati 56,3% CABO patsientidel ja 51,6% SUN patsientidel. Kõrvaltoimete tõttu katkestasid ravi 19,7% patsiente NIVO+CABO rühmas (sh 6,6% katkestasid ainult NIVO, 7,5% katkestasid ainult CABO, 5,6% katkestasid mõlemad ravimid) ja 16,9% patsiente SUN rühmas.

Jälgimissoovitused ja kõrvaltoimete ennetustegevused on järgmised:

- Maksafunktsiooni teste (ALAT, ASAT ja bilirubiin) soovitatakse teha enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui maksafunktsiooni näitajad halvenevad seoses kabosantiniibi raviga, tuleb annust vähendada vastavalt SPC-s toodud juhistelet.
- Trombotsüütide taset tuleb ravi ajal jälgida ning annust tuleb kohandada vastavalt trombotsütoopenia raskusastmele.
- Enne ravi alustamist peab vererõhk olema kontrolli all. Ravi ajal tuleb kõigi patsientide hüpertensiooni jälgida ja vastavalt vajadusele ravida standardse antihüpertensiivse raviga.
- Enne ravi alustamist ning perioodiliselt ravi kestel tuleb teostada suuõõne uuring.
- Valgusisaldust uriinis jälgida regulaarselt või viitavate sümptomide korral.
- Kilpnäärme talitluse analüüside võtmine on soovitatav kõikidelt patsientidelt. Patsiente, kellel esineb ravieelselt kilpnäärme ala- või ületalitlus, tuleb enne ravi alustamist ravida vastavalt tavapärasele meditsiinilisele praktikale. Ravi ajal tuleb kõiki patsiente regulaarselt jälgida

kilpnäärme talitluse häire suhtes. Patsiente, kellel tekib kilpnäärme talitluse häire, tuleb ravida vastavalt tavapärasele meditsiinilisele praktikale.

- Ravi ajal on soovitatav jälgida biokeemilisi näitajaid ja elektrolüüte (seerumi kaltsium, kaalium, naatrium ja magneesium). Vajadusel tuleb alustada asendusravi, vastavalt standardsele kliinilisele praktikale.
- Tuleb kaaluda perioodilist EKG ravi ajal.
- Võimalusel tuleb kabosantiniibiga ravi peatada vähemalt 28 päeva enne plaanilist operatsiooni, sh stomatoloogilist operatsiooni või invasiivset stomatoloogilist protseduuri, ennetamaks haava tüsistusi. Otsus jätkata kabosantiniibiga raviga pärast operatsiooni peab põhinema haava küllaldase paranemise kliinilisel otsusel.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõendus põhised võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

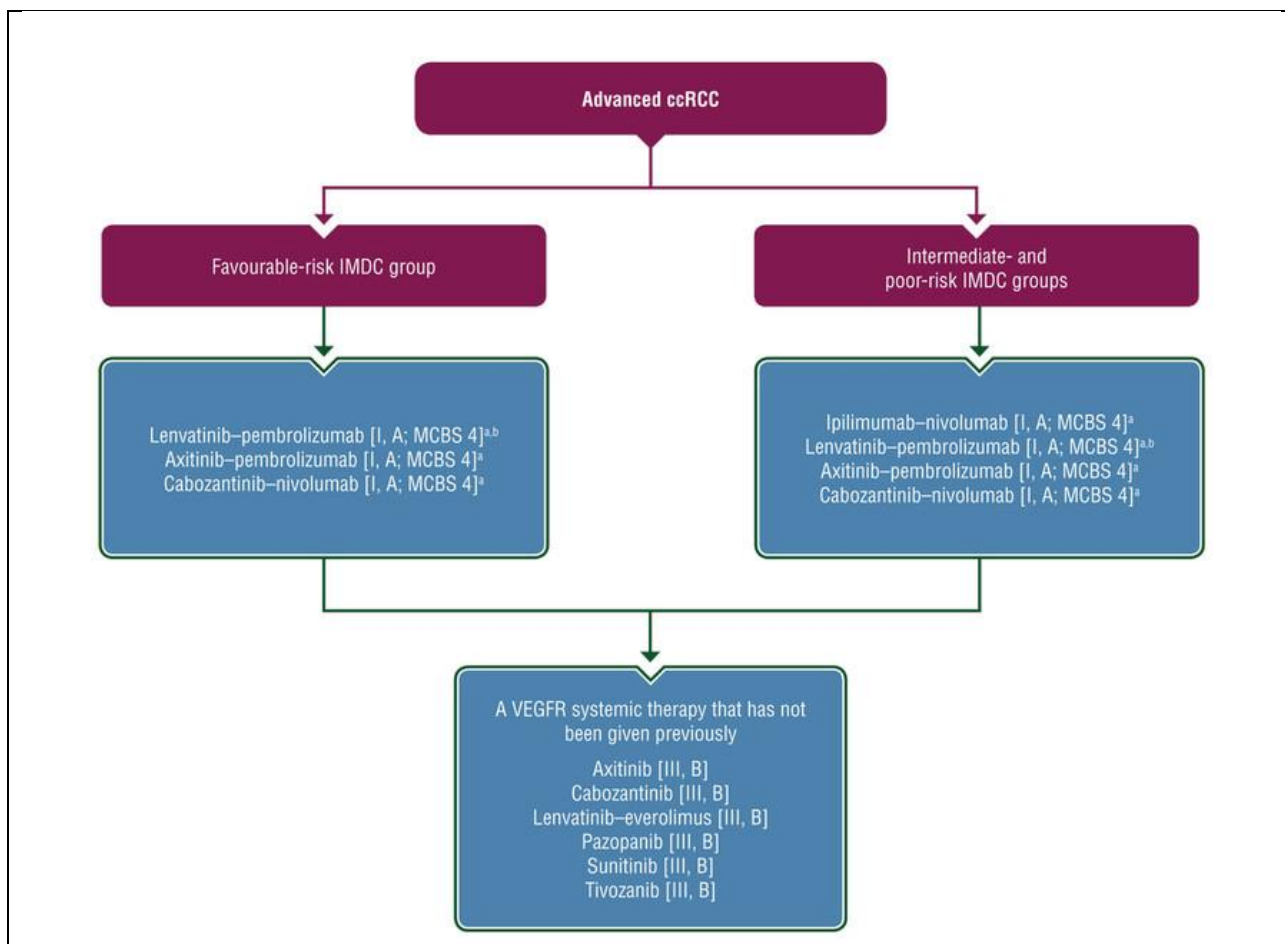
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiini-seadmed) 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. Soodusravim	Pasopaniib	IV staadiumis heledarakulise neeru kartsinoomi esimese rea ravi patsientidele, kellel ravi alustamine ja jätkamine sunitiniibiga on hinnatud konsiiliumi poolt vastavaks järgmistele kriteeriumidele: patsiendi üldseisund ECOG kriteeriumide järgi on 0-1, haiguse prognoos Hengi kriteeriumide järgi hea või keskmine ning mitte enam kui 3 ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena.
2. Soodusravim	Sunitiniib	
3. Tervishoiuteenus	352R - Temsiroliimus	Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi kõrge riskiga patsiendil.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. ESMO Powles, et al. <i>eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations</i>	2021	Kabosantiniib + nivolumab on soovitatud: 1) Soodsa riskiga kauglearenenud RCC esmavaliku ravina 2) Keskmise ja kehva riskiga kauglearenenud RCC esmavaliku ravina		I, A, MCBS: 4 I, A, MCBS: 4
		1) Soodsa riskiga kauglearenenud RCC jaoks on esmavaliku ravimitena soovitatud: -Lenvatiniib + pembrolizumab -Aksitiniib + pembrolizumab 2) Keskmise ja kehva riskiga kauglearenenud RCC on esmavaliku ravimitena soovitatud: -Ipilimumab + nivolumab -Lenvatiniib + pembrolizumab -Aksitiniib + pembrolizumab Vt ka allolev joonis.		I, A, MCBS: 4 I, A, MCBS: 4 I, A, MCBS: 4 I, A, MCBS: 4 I, A, MCBS: 4



Joonis 3. ESMO ravisootused kaugelearenenud RCC esimese ja teise rea raviks

<p>2. EAU</p> <p>Ljungberg et al. <i>EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma</i></p>	<p>2022</p>	<p>Kabosantiniib + nivolumab on soovitatud:</p> <p>1) Soodsa riskiga kaugelearenenud RCC esmavaliku ravina</p> <p>2) Keskmise ja kehva riskiga kaugelearenenud RCC esmavaliku ravina</p> <p>1) Soodsa riskiga kaugelearenenud RCC jaoks on esmavaliku ravimitena soovitatud:</p> <p>-Aksitiniib + pembrolizumab</p> <p>-Lenvatiniib + pembrolizumab</p> <p>2) Keskmise ja kehva riskiga kaugelearenenud RCC on esmavaliku ravimitena soovitatud:</p> <p>-Aksitiniib + pembrolizumab</p> <p>-Lenvatiniib + pembrolizumab</p> <p>-Ipilimumab + nivolumab</p>	<p>1b</p> <p>1b</p> <p>1b</p> <p>1b</p> <p>1b</p> <p>1b</p>
--	-------------	---	---

		3) Immuunravi talumatutele/ sobimatutele patsientidele pakkuda: - sunitiniib - pasopaniib - kabosantiniib (mõõduka ja kehva riskiga patsiendid) Vt ka allolev joonis	1b 1b 2a
--	--	---	----------------

	Standard of Care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]	sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	cabozantinib* [2a] sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]

Joonis 4. EAU ravisoovitused kaugelearenenud RCC esimese rea raviks

[1b] = põhineb randomiseeritud kontrollitud III faasi uuringule.

[2a] = põhineb hästi disainitud mitte-randomiseeritud uuringule või randomiseeritud kontrollitud uuringu subgrupi analüüsile.

3. NCCN	2022	Kabosantiniib + nivolumab on soovitatud: 1) Soodsa riskiga kaugelearenenud RCC esmavaliku ravina 2) Keskmise ja kehva riskiga kaugelearenenud RCC esmavaliku ravina	Kategooria 1 Kategooria 1
		1) Soodsa riskiga kaugelearenenud RCC jaoks on esmavaliku ravimitena soovitatud: -Aksitiniib + pembrolizumab -Lenvatiniib + pembrolizumab 2) Keskmise ja kehva riskiga kaugelearenenud RCC on esmavaliku ravimitena soovitatud: -Aksitiniib + pembrolizumab -Lenvatiniib + pembrolizumab -Ipilimumab + nivolumab -Kabosantiniib 3) Alternatiivsed valikud:	Kategooria 1 Kategooria 1 Kategooria 1 Kategooria 1 Kategooria 1 Kategooria 2A

		-Aksitiniib + pembrolizumab (kõik riskigrupid) -Pasopaniib (kõik riskigrupid) -Sunitiniib (kõik riskigrupid) -Kabosantiniib (soodsa riskiga patsiendid) - Ipilimumab + nivolumab (soodsa riskiga patsiendid)	Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2B Kategooria 2A
Vt ka allolev joonis			

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Cabozantinib (category 2B) • Ipilimumab + nivolumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance^c • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 2B)
Poor/intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 3) • Temsirolimus^e (category 3)

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib (category 1) • Lenvatinib + everolimus (category 1) • Nivolumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 1) • Axitinib + pembrolizumab^b • Cabozantinib + nivolumab^b • Ipilimumab + nivolumab^b • Lenvatinib + pembrolizumab^b • Pazopanib • Sunitinib • Tivozanib^g • Axitinib + avelumab^b (category 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Bevacizumab^f (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients^d (category 2B) • Sorafenib (category 3) • Temsirolimus^e (category 2B)

Joonis 5. NCCN ravisoovitused kaugelearenenud (IV staadiumi) RCC süsteemseksraviks

Kategooria 1 = kõrgetasemeline tõendusmaterjal; NCCN on üksmeelel, et ravi on asjakohane;
Kategooria 2A = madalamal tasemel tõendusmaterjal; NCCN on üksmeelel, et ravi on asjakohane;
Kategooria 2B = madalamal tasemel tõendusmaterjal; on NCCN konsensus, et ravi on asjakohane.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Efektiivsus

Peamised rahvusvahelised ravijuhised soovivad kaugelearenenud RCC esimese rea ravina immuunravi kombinatsioone, millest täna ei ole Eestis ükski soodustatud. TKI-d sunitiniib, pasopaniib ja kabosantiniib on soovitatud immuunravi järgselt teise rea ravina, või kui immuunravi on talumatu või sobimatu.

Järgnev tabel esitab kõikide ravijuhistes soovitatud esimese rea variantidena toodud skeemide efektiivsustulemused. Immuunravi kombinatsioonidega saavutatakse parem mediaan PFS kui sunitiniib monoraviga. Kombinatsioonravide PFS on vahemikus 11,6 kuni 23,9 kuud, sealjuures NIVO+CABO kombinatsioon on viiest võimalikust kombinatsioonist teise kõige parema PFS tulemusega (16,6 kuud), Len + Pembro järel. Sunitiniibi monoraviga on raporteeritud mediaan PFSi vahemikus 5,3 kuni 11,1 kuud.

Eestis kasutatakse esimeses reas ka pasopaniibi ja temsiroliimust, mille mediaan PFS on vastavalt 9,2 kuud ja 5,5 kuud.

Viiest immuunravi kombinatsiooni uuringust on üldise elulemuse tulemused küpsed kahes (sh NIVO+CABO), kuid kõigi viie uuringu riskisuhted näitavad surma riski vähenemist võrreldes sunitiniibiga (HR vahemikus 0,66-0,80). NIVO+CABO ravi vähendas surma riski 30% võrra võrreldes sunitiniibiga.

Tabel 1. Ülevaade kauglearenenud RCC esimese rea ravimite efektiivsusest

Ravi	Võrreldavad ravimid	Mediaan OS	Mediaan PFS	ORR	Allikas
Näidustus: kauglearenenud RCC esimese rea ravi (kõik riskigrupid)					
Kabosantiniib + Nivolumab	Cabo+Nivo (n=323)	37,7 kuud	16,6 kuud	55,7%	CheckMate 9ER (Powles, 2022)
	Sunitiniib (n=328)	34,4 kuud	8,3 kuud	28,4%	
	Riskisuhe (HR)	0,70 (0,55-0,90)	0,56 (0,46-0,68)	-	
Avelumab + Aksitiniib	Ave+Axi (n= 442)	Ebaküps	13,3 kuud	52,5%	Javelin Renal 101 (Choueiri, 2020)
	Sunitiniib (n=444)	Ebaküps	8,0 kuud	27,3%	
	Riskisuhe (HR)	0,80 (0,616-1,027)	0,69 (0,57-0,83)	-	
Aksitiniib + Pembrolizumab	Axi+Pembro (n=432)	Ebaküps	15,4 kuud	60%	KEYNOTE-426 (Powles, 2020)
	Sunitiniib (n=429)	35,7 kuud	11,1 kuud	40%	
	Riskisuhe (HR)	0,68 (0,55-0,85)	0,74 (0,60-0,84)	-	
Lenvatiniib + Pembrolizumab	Len+Pembro (n=355)	Ebaküps	23,9 kuud	71,0%	CLEAR (Motzer, 2021)
	Sunitiniib (n=357)	Ebaküps	9,2 kuud	36,1%	
	Riskisuhe (HR)	0,66 (0,49-0,88)	0,39 (0,32-0,49)	-	
Näidustus: kauglearenenud RCC esimese rea ravi (keskmine või halb risk)					
Ipilumab + Nivolumab	Ipi+Nivo (n=425)	47,0 kuud	11,6 kuud	42,1%	CheckMate 214 (Motzer, 2020)
	Sunitiniib (n=422)	26,6 kuud	8,3 kuud	26,3%	
	Riskisuhe (HR)	0,66 (0,55-0,80)	0,75 (0,62-0,90)	-	
Näidustus: kauglearenenud RCC monoravi (kõik riskigrupid)					
Pasopaniib	Pasopaniib (n=290)	22,9 kuud	9,2 kuud	30%	VEG105192 (Sternberg, 2013)
	Platseebo (n=145)	20,5 kuud	4,2 kuud	3%	
	Riskisuhe (HR)	0,91 (0,71-1,16)	0,46 (0,34-0,62)	-	
Sunitiniib	Sunitiniib (n=375)	26,4 kuud	11 kuud	47%	NCT00083889 (Motzer, 2007)
	IFN- α (n=375)	21,8 kuud	5 kuud	12%	
	Riskisuhe (HR)	0,82 (0,67-1,00)	0,42 (0,32-0,54)	-	
Temsiroliimus	Temsiroliimus (n=209)	10,9 kuud	5,5 kuud	8,6%	NCT00065468 (Hudes, 2007)
	IFN- α (n=207)	7,3 kuud	3,1 kuud	4,8%	
	Riskisuhe (HR)	0,73 (0,58-0,92)	0,58	-	
Näidustus: kauglearenenud RCC monoravi (keskmine või halb risk)					
Kabosantiniib	Kabosantiniib (n=79)	26,6 kuud	8,6 kuud	2%	CABOSUN (Choueiri, 2018)
	Sunitiniib (n=78)	21,2 kuud	5,3 kuud	9%	
	Riskisuhe (HR)	0,80 (0,53-1,21)	0,48 (0,31-0,74)	-	

Ohutus

Peamiste uuringute võrdlus näitab, et immuunravi + TKI kombinatsioonides esines kõrvaltoimete tõttu katkestamist sarnasel määral (mõlema ravimi katkestas 5,6%–7,6%); kõrgem katkestamismäär oli Len + Pembro (13,4%) ja Ipi + Nivo kombinatsioonidel (22%). Arvuliselt oli madalaim katkestamismäär NIVO + CABO kombinatsioonil (5,6%). Kõrvaltoimete tõttu esines immuunravidega annuse vähendamist 42%–69% patsientidel.

Võrreldes sunitiniibi ja pasopaniibiga, esines NIVO + CABO kombinatsiooniga vähem kõrvaltoimete tõttu katkestamist (vastavalt 20%, 24% ja 5,6%). Annuse vähendamisi kõrvaltoimete tõttu esines kabosantiniibi ja sunitiniibiga sarnasel määral (56% ja 52%).

Tabel 2. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamine või annuse vähendamine

Ravi	Kõrvaltoimete tõttu katkestamine	Annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu	Allikas
Kabosantiniib + Nivolumab	Kabo: 7,5% Nivo: 6,6% Mõlemad ravimid: 5,6%	56,3% (kabosantiniib)	CheckMate 9ER (Powles, 2022)
Avelumab + Aksitiniib	Ave: 16,4% Aksi: 9,9% Mõlemad ravimid: 7,6%	42,2% (aksitiniib)	JAVELIN Renal 101 (Motzer, 2019)
Aksitiniib + Pembrolizumab	Üks ravim: 25,9% Mõlemad ravimid: 6,3%	66,2% (aksitiniib)	KEYNOTE-426 (Powles, 2020)
Lenvatiniib + Pembrolizumab	Ainult Len: 25,6% Ainult Pembro: 28,7% Mõlemad ravimid: 13,4%	68,8% (lenvatiniib)	CLEAR (Motzer, 2021)
Ipilumab + Nivolumab	22%	Ei olnud lubatud	CheckMate 214 (Motzer, 2018)
Sunitiniib	20%	52%	Sunitiniib SPC
Pasopaniib	24%	44%	COMPARZ (Motzer, 2013)
Temsiroliimus	7%	23%	NCT00065468 (Hudes, 2007)

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.

Kabosantiniib on suukaudne ravim, mis on patsiendile apteegist kättesaadaval retseptiravimina.

Nivolumabi manustamine hõlmab:

- Onkoloogi vastuvõtt, ravi planeerimine.
- Kliinilised ja biokeemilised vereanalüüsid.
- Nivolumabi ettevalmistamine apteegis.
- Nivolumabi intravenoosne manustamine; patsientide jälgimine ravi ajal ja järgselt.
- Ravidünaamika hindamine radioloogiliste uuringutega (KT eelistatult)

Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärane ning mingeid erinõudeid ei kohaldu.

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>	Onkoloogia tegevusluba omav piirkondlik ja keskhaigla. SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Nivolumabi manustatakse valdavalt ambulatoorselt, aga on võimalik ka statsionaarselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogia.
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>	Andmed puuduvad, ravi läbiviimise eelduseks on kasvajate immuunravi läbiviimise kogemusega onkoloogid ja onkoloogiaõed.
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>	
Kasvajate immuunravi läbiviimise kogemusega onkoloogid ja onkoloogiaõed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Ambulatoorne tegevusluba onkoloogia raviteenusteks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Osutatud on nivolumabi ja kabosantiniibi monoravi.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Nivolumab – 2015 Kabosantiniib – 2018
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Kombinatsioonravi osas pole teada.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Kombinatsioonravi osas pole teada.

8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole kodeeritud.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei ole teada.

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta Ühele raviarvele kodeeritakse üks ravikuur.

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	75	13	525
2. aasta	100	26	1300
3. aasta	100	26	1300
4. aasta	100	26	1300

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Vähiregistri andmetel on 2015–2019. aastatel diagnoositud keskmiselt 338 uut neeru- või neeruvaagna kasvajat (C64-C65) aastas. Samal perioodil suri neeruvähi tõttu keskmiselt 131 inimest aastas. 2019. aasta andmetel diagnoositi 57,3% neerukasvajatest lokaalses staadiumis, 16,1% juhtudel esines naaberorganite haaratus ning 16,6% diagnoositi kaugmetastaasidega; 10,1% juhtudel oli levik täpsustamata (Mägi, 2022).

2021. aasta EHK statistika kohaselt kasutas kauglearenenud RCC näidustusel 100% soodusmääraga sunitiniibi või pasopaniibi kokku 141 isikut (sunitiniib: 48, pasopaniib: 99). Statistika põhjal ei ole võimalik eristada, millisesse raviritta patsiendid kuuluvad (1. või 2. rida).

Tervishoiuteenust 352R kasutasid 2021. aastal 57 isikut. Teenuse ligikaudne jaotus on 95% nivolumab 2. rea ravi ja 5% temsiroliimus 1. rea ravi, st temsiroliimust kasutas ~3 patsienti.

Prognoosis on eeldatud, et esimese rea kauglearenenud RCC patsiente on maksimaalselt 100 isikut aastas. Nivolumabi võib manustada kas iga 2 nädala järel või iga 4 nädala järel. Vastavalt teenuse 352R kirjeldusele, on arvestatud manustamisega iga 2 nädala järel.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>40%</i>
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>20%</i>

Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	40%
-------------------------------------	------------	-----

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

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>	3004 – eriarsti korduv vastuvõtt															
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>	-															
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Nii kabosantiniibi kui nivolumabi kasutus väheneb 2. reas märkimisväärselt (sisuliselt teine rida kaob ära), samuti väheneb 1. reas sunitiniibi ja pasopaniibi kasutus (NIVO+CABO asendab neid kõiki). Juhime tähelepanu, et NIVO+CABO järgselt soovivad rahvusvahelised ravijuhised kasutada pasopaniibi, sunitiniibi või aksitiniibi, kuid praegu kehtivad soodustuse sõnastused seda ei luba. Seega nende preparaatide kasutus 2. reas saab suurenda vaid omafinantseeringul või kui ravimite 100% soodustusega kasutamise sõnastust muudetakse vastavaks.															
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>	Ei ole uued ravijuhud.															
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite</i>	Jälgimisteenused võivad varieeruda sõltuvalt patsiendist, kuid üldised jälgimissoovitused kabosantiniibi SPC kohaselt on järgmised: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analüüs/uuring</th> <th>Kood</th> <th>Kordi aastas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Maksafunktsiooni testid (ALAT, ASAT ja bilirubiin)</td> <td>66106 x2 66103</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Trombotsüüdid</td> <td>66202</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Valgusisaldus uriinis</td> <td>66207</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Biokeemilised näitajad</td> <td>66102 x3</td> <td>12-24</td> </tr> </tbody> </table>	Analüüs/uuring	Kood	Kordi aastas	Maksafunktsiooni testid (ALAT, ASAT ja bilirubiin)	66106 x2 66103	8	Trombotsüüdid	66202	8	Valgusisaldus uriinis	66207	4	Biokeemilised näitajad	66102 x3	12-24
Analüüs/uuring	Kood	Kordi aastas														
Maksafunktsiooni testid (ALAT, ASAT ja bilirubiin)	66106 x2 66103	8														
Trombotsüüdid	66202	8														
Valgusisaldus uriinis	66207	4														
Biokeemilised näitajad	66102 x3	12-24														

Esitab ravimitootja.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Scottish Medicines Consortium (SMC) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6332/cabozantinib-cabometyx-abbreviated-final-sept-2021-for-website.pdf	2021	„Kabosantiniib pakub türosiinkinaasi inhibiitorite terapeutilises klassis täiendavat ravivõimalust, mida manustatakse selle näidustuse korral kombinatsioonis PD-1 inhibiitoriga. Sellesse ravimiklassi kuuluvad ravimid on selle näidustuse jaoks heaks kiidetud elulõpu ravimite protsessi raames. See soovitus kehtib ainult heakskiidetud riskijagamise skeemi kontekstis, mis tagab otsuse aluseks olnud kulutõhusustulemused, või juhul kui pakutakse samaväärne riskijagamise skeem või samaväärne/madalam hind.“
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada:</i> <i>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;</i> <i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i> <i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Tegemist on kaugelearenenud vähktõvega, patsientide omaosalus ei ole kohane.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse tõenäosus	väärkasutamise	Ei ole.

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.	
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus 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.	Ei ole.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.	Ei oma.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei ole.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.	
-	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

- Cancer Research UK. Early Diagnosis Data Hub. 2022.
<https://crukancerintelligence.shinyapps.io/EarlyDiagnosis/>
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.
- Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Aug 2020;31(8):1030-1039. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.010
- Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European Journal of Cancer*. 2018;94:115-125. doi:10.1016/j.ejca.2018.02.012
- Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 12/8/2005 2005;353(23):2477-2490.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet Oncology*. Feb 2013;14(2):141-8. doi:10.1016/S1470-2045(12)70559-4

- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. May 31 2007;356(22):2271-81. doi:10.1056/NEJMoa066838
- Ko JJ, Choueiri TK, Rini BI, et al. First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. *British journal of cancer*. Apr 15 2014;110(8):1917-22.
- Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2022. <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>
- Mahdavifar N., Mohammadian M., Ghonchen M., H. S. Incidence, Mortality and Risk factors of Kidney Cancer in the World. *World Cancer Research Journal*. 2018;5(1):e1013.
- Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. Meeting Abstract | 2021 Genitourinary Cancers Symposium. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.308
- Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384:1289-1300
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *Journal for immunotherapy of cancer*. Jul 2020;8(2)doi:10.1136/jitc-2020-000891
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. doi:10.1056/NEJMoa1816047.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
- Motzer RJ, McCann L, Deen K. Pazopanib versus sunitinib in renal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:722-731. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. Jan 11 2007;356(2):115-24. doi:10.1056/NEJMoa065044
- Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019. Tervise Arengu Instituut. Tallinn 2022.
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 4.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- Powles T, Choueiri TK, Buratto M, et al. Final overall survival analysis and organ-specific target lesion assessments with two-year follow-up in CheckMate 9ER: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for patients with advanced renal cell carcinoma. Meeting Abstract | 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.350
- Powles T, Albiges L, Bex A, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 28 September 2021. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4>
- Powles T, Plimack ER, Soulieres D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. Dec 2020;21(12):1563-1573. doi:10.1016/S1470-2045(20)30436-8
- SEER. Kidney and Renal Pelvis Cancer — Cancer Stat Facts. 2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>

Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Apr 2013;49(6):1287-96. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.010

Wahlgren T, Harmenberg U, Sandstrom P, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *British journal of cancer*. Apr 16 2013;108(7):1541-9. doi:10.1038/bjc.2013.119

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	