

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

| | |
|---|---|
| 1. Taotluse algataja | |
| Organisatsiooni või ühenduse nimi | <i>Eesti Onkoteraapia Ühing</i> |
| Postiaadress | <i>Puusepa 8, Ruum K4014</i> |
| Telefoni- ja faksinumber | <i>7319800; faks: 7319804</i> |
| E-posti aadress | <i>onkoteraapia@kliinikum.ee</i> |
| Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed | <i>Peeter Padrik</i> <i>peeter.padrik@kliinikum.ee</i> |

| | |
|--|--|
| 2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed) | |
| 2.1. Teenuse nimetus | Neerukasvajate kemoterapiakuur, ravimi nivolumab lisamine olemasolevatele ravidele |
| 2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral | 352R |
| 2.3. Kohaldamise tingimus(ed) | <i>Võimalik on uus ravimikomponent lisada olemasolevasse kompleksshinda või täiendavalt eraldi hinnana.</i> |
| 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 <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada) |

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- 3 ning 10.1.

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

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

| | |
|---|--|
| 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 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"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada) |
|---|--|

3. Tõendus põhisis ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Neerukasvajate kemoteeraapiakuuri (kood 352R) teenus sisaldab praegu järgmisi raviskeeme:

- 1) **bevacizumabravi**: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi madala ja keskmise riskiga patsiendil kombinatsioonis **interferoon alfaga**;
- 2) **temsirolimuse** monoravi: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi kõrge riskiga patsiendil.

Lisaks on retseptiravimitena Eesti Haigekassa ravimite loetelus:

Sunitiniib: IV staadiumis heledarakulise neeru kartsinoomi esimese rea ravina või teise rea ravina pärast interferooni sisaldava ravi ebaõnnestumist patsientidele, kellel ravi alustamine ja jätkamine sunitiniibiga on hinnatud konsiiliumi (vähemalt kahe onkoloogi) 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

Pasopaniib: IV staadiumis heledarakulise neeru kartsinoomi esimese rea ravina või teise rea ravina pärast interferooni sisaldava ravi ebaõnnestumist patsientidele, kellel ravi alustamine ja jätkamine pasopaniibiga on hinnatud konsiiliumi (vähemalt kahe onkoloogi) 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.

Aksitiniib: IV staadiumis heledarakulise neeru kartsinoomi teise rea ravina pärast esimese rea sunitiniib- või pasopaniibravi patsientidele, kellel ravi alustamine ja jätkamine aksitiniibiga on hinnatud konsiiliumi (vähemalt kahe onkoloogi) 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

Sorafeniib: IV staadiumis heledarakulise neeru kartsinoomi teise rea ravina pärast interferooni sisaldava ravi ebaõnnestumist patsientidele, kellel ravi alustamine ja jätkamine sorafeniibiga on hinnatud konsiiliumi (vähemalt kahe onkoloogi) 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.

Seega on sisuliselt praegu kaetud kahe ravirea ravi, kuid praegune ravikompleks pole piisavalt efektiivne: valdaval enamikul patsientidel progresseerub metastaatiline haigus mingil raviperioodil, osadel patsientidel esineb talumatus olemasoleva ravi osas. Seega on olemas selge vajadus metastaatilise neeruvähi täiendavateks ravivõimalusteks.

Taotleme ravimi nivolumab lisamist metastaatilise neeruvähi ravikompleksi.

Nivolumabi monoterapia on näidustatud kauglearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutel eelneva ravi järgselt.

Nivolumab on uudne kasvajakasvaja immuunravi. Nivolumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha (HuMAB), mis seondub PD-1 (*programmed death-1*, programmeeritud rakusurm-1) retseptori külge ja blokeerib selle ühinemise PD-L1 ja PD-L2-ga. PD-1 retseptor on T-rakkude aktiivsuse negatiivne regulaator, mille puhul on näidatud, et see osaleb T-rakulise immuunvastuse kontrollis. PD-1 seondumine ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeneeni esitlevatel rakkudel ja mida võivad ekspresseerida kasvajakasvaja või teised rakud kasvaja mikrokeskkonnas, annab tulemuseks T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide sekretsiooni. Nivolumab potentseerib T-rakulist immuunvastust, sealhulgas kasvajakasvaja reaktsioone blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2 ligandidega.

3.2. teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Randomiseeritud III faasi avatud uuringus (CA209025) hinnati 3 mg/kg nivolumabi monoterapia ohutust ja efektiivsust heledarakulise kauglearenenud neerurakk-kartsinoomi korral (1). Uuringusse kaasati (18-aastased ja vanemad) patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud ühe või kahe varasema antiangiogeense raviskeemi kasutamise ajal või pärast seda ning kes ei olnud eelnevalt saanud kokku üle kolme süsteemse raviskeemi. Patsientidel pidi olema Karnofsky sooritusvõime skoor (KPS) $\geq 70\%$. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata nende tuumori PD-L1 staatusest. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis või esinesid samaaegselt ajumetastaasid, kes olid eelnevalt saanud ravi imetaja rapamütsiinimärklaua (mTOR) inhibiitoriga, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus või haigusseisundid, mis vajasid süsteemset ravi immunosuppressantidega.

Kokku 821 patsienti randomiseeriti saama kas 3 mg/kg nivolumabi (n = 410), manustatuna intravenoosselt 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel, või everoliimust (n = 411) 10 mg ööpäevas, manustatuna suu kaudu. Ravi jätkati seni, kuni täheldati kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talunud. Esimesed kasvaja hindamised tehti 8 nädalat pärast randomiseerimist ja need jätkusid iga 8 nädala järel esimesel aastal ja seejärel iga 12 nädala järel kuni haiguse progresseerumise või ravi lõpetamiseni, ükskõik kumb saabus varem. Kasvaja hindamisi jätkati pärast ravi lõpetamist patsientidel, kes lõpetasid ravi muudel põhjustel kui haiguse progresseerumine. Pärast esialgset uurija poolt hinnatud RECIST versiooni 1.1 kriteeriumidel põhinevat haiguse progresseerumist oli ravi lubatud juhul, kui täheldati kliinilist kasu ja uuringuravim oli uurija hinnangul patsiendi poolt talutav. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Teised tulemusnäitajad olid uurija poolt hinnatud ORR ja PFS.

Ravieelsed näitajad olid kahe rühma vahel üldiselt tasakaalus. Enamik patsientidest (72%) olid eelnevalt saanud ühte antiangiogeenset ravi.

Pärast haiguse progresseerumist jätkas nivolumabi ravi nivolumabiga 44% patsientidest ja 46% patsientidest everolimusega everolimuse ravi.

| <i>Jrk nr</i> | <i>Uuringu autori(nimed)</i> | <i>Uuringu kvaliteet⁷</i> | <i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus</i> | <i>Uuritava teenuse kirjeldus</i> | <i>Esmane tulemus, mida hinnati</i> | <i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i> | <i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i> | <i>Jälgimise periood</i> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|---|--|--|---|--|---------------------------|
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> | <i>7</i> | <i>8</i> | <i>9</i> |
| <i>1</i> | <i>Motzer RJ, et al. (1)</i> | <i>B</i> | <i>Kokku 821 patsienti, nivolumabi grupis n = 410, versus everoliimuse grupis n = 411. Uuringusse kaasati (18-aastased ja vanemad) patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud ühe või kahe varasema antiangiogene raviskeemi kasutamise ajal või pärast seda ning kes ei olnud eelnevalt saanud</i> | <i>3 mg/kg nivolumabi manustatuna intravenoosselt 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel</i> | <i>Üldine elulemus (overall survival – OS)</i> | <i>Üldine ravivastus (overall response rate, ORR) ja progressioonivaba elulemus (progressioon free survival, PFS)</i> | <i>Everoliimus 10 mg ööpäevas, manustatuna suukaudu.</i> | <i>Jälgitud 398 juhtu</i> |

⁷ Märgitakse järgmiselt:

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

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

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

D – muu, selgitada.

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | kokku üle kolme süsteemse raviskeemi. Patsientidel pidi olema Karnofsky sooritusvõi me skoor (KPS) $\geq 70\%$. | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

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

European Society for Medical Oncology (ESMO) neeruvähi ravijuhendi kohaselt on nivolumab metastaatilise neeruvähi standardravi türosiinkinaasi inhibiitorravi järgselt ühe või kahe ravirea järgselt (2). Sealjuures on väljatoodud tõendus põhjus tugevam 2. rea ravina (IA) võrreldes 3. reaga (IIA).

ESMO kliinilise kasu skaala (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale) järgi on nivolumab hinnatud kõige tugevama skooriga – 5.

Tartu Ülikooli Kliinikumi vähikeskuse neeruvähi ravijuhis JKL-164 2016 versioon 01 sätestab metastaatilise neeruvähi ravi praegu järgnevalt (ka PERH ja Ida-Tallinna Keskhaigla järgivad samu põhimõtteid):

2.2. Metastaseerunud haiguse ravi

2.2.1. Tsütoreduktiivne nefrektoomia heas üldseisundis ulatusliku algkoldega patsientidel, samuti sümptomaatilise algkoldega patsientidel.

2.2.2. Metastaaside kirurgiline eemaldamine nende potentsiaalse resetseeritavuse korral.

2.2.3. Süsteemne ravi:

a) Helerakk-kartsinoom, hea või keskmine prognoos

1. rea ravi:

- sunitiniib või pasopaniib või interferoon-alfa + bevacizumab
- ravivalik sõltub patsiendi kaasuvatest patoloogiatest, metastaaside paikmest, patsiendi eelistustest tervikliku raviplaani osas.

2. rea ravi:

- interferoonravi järgselt pasopaniib, sunitiniib või sorafeniib;
- türosiinkinaasi inhibiitorravi järgselt: aksitiniib;

3. rea ravi:

- everolimus (ei ole Eesti Haigekassa poolt rahastatud).
- nivolumab (ei ole Eesti Haigekassa poolt rahastatud; on olnud võimalik taotleda Bristol Myers Squibb laiendatud kättesaadavuse programmi raames).

b) Helerakk-kartsinoom, halb prognoos

- temsirolimus või parim toetav ravi. Alternatiivne ravivõimalus on sunitiniib (ei ole halva riskigrupi korral Eesti Haigekassa poolt rahastatud).

c) Mitte-helerakk-kartsinoom

- temsirolimus

Rahastamise korral võiks nivolumab lisanduda ühe nii 2. kui ka 3. ravirea võimalusena.

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

Maailmapraktikat kajastab kõige paremini eelpool väljatoodud III faasi kliiniline uuring (1).

Nivolumab on saanud maailmas metastaatilise neeruvähi standardravi kompleksi üheks osaks.

Eestis on kasutatud nivolumabi metastaatilise neeruvähi korral laiendatud kättesaadavuse programmi raames, mis andnud mitmele patsiendile pikaajalised püsivad ravivastused, nendel patsientidel ravi jätkub programmi raames, kuid uutele patsientidele on ravi kättesaadavus alates 2017. aastast lõppenud. 2016. aastal on saanud laiendatud kättesaadavuse programmi raames ravi nivolumabiga 21 metastaatilise neeruvähi patsienti (TÜK 9 patsienti, PERH, 11 patsienti ja ITK 1 patsient).

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

Eestis ravialternatiivi ei ole, sest võimalik alternatiiv everolimuse näol pole Haigekassa poolt rahastatud. Seega on patsientidele võimalik praegu rakendada pärast kaht rida türosiinkinaasinhibiitorravi vaid edasist sümptomaatilist ravi. Arvestades, et everolimuse uuring võrreldes platseeboga näitas haiguse progressioonivaba elulemuse paranemist 4,9 [95% CI 4.0-5.5] versus 1,9 [1.8-1.9] kuud (3), saame väita, et nivolumab annaks Eesti metastaatilise neeruvähiga patsientidele türosiinkinaasinhibiitorravi järgselt nii üldise (25,0 kuud nivolumabiga versus 19,6 kuud everolimusega) kui ka progressioonivaba elulemuse paranemise. Otsene nivolumabi võrdlus Eestis standardiks oleva sümptomaatilise raviga puudub, mistõttu oleks efekt Eesti haigetele kliiniliste uuringute tulemusega võrreldes ilmselt veel suurem.

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

Lisandub neeruvähi komplekshinda 352R või rakendatakse eraldi komplekshinnana.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenus on seotud onkoloogia erialaga ja ambulatoorse raviteenusena.

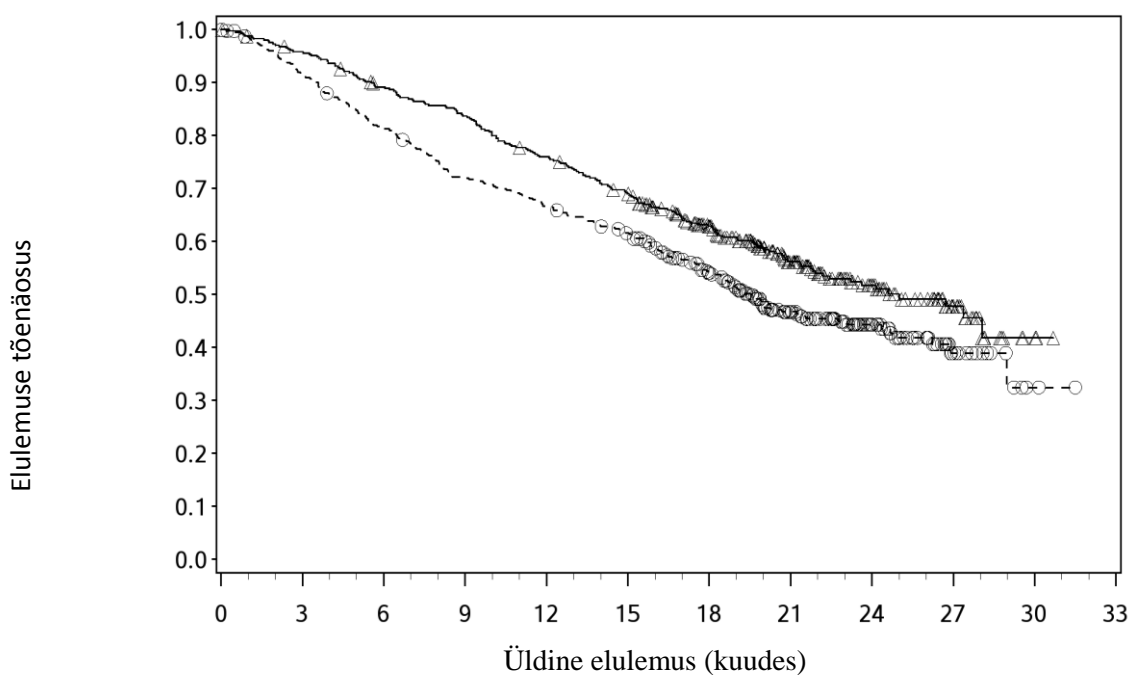
4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

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

Randomiseeritud III faasi avatud uuringus (CA209025) näidati üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist nivolumabi saanud randomiseeritud patsientidel everolimusega võrreldes eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi põhjal, mis viidi läbi siis, kui oli jälgitud 398 juhtu (70% lõplikuks analüüsiks kavandatud juhtude arvust). Paremaid üldise elulemuse tulemusi täheldati vaatamata tuumori PD-L1 ekspressiooni tasemele.

Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad on esitatud joonisel 1.

Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (CA209025)



Riskipatsientide arv

Nivolumab

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

Everoliimus

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (juhtusid: 183/410), mediaan ja 95% CI: 25,00 (21,75; N.A.)

--○-- Everoliimus 10 mg (juhtusid: 215/411), mediaan ja 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 1.

Tabel 1: Efektiivsuse tulemused (CA209025)

| | Taotletavast teenusest saadav tulemus: nivolumab (n = 410) | Võrdlusgrupp uuringus: everoliimus (n = 411) |
|-------------------------|--|--|
| Üldine elulemus | | |
| Juhud | 183 (45) | 215 (52) |
| Riskide suhe | | 0,73 |
| 98,52% CI | | (0,57; 0,93) |
| p-väärtus | | 0,0018 |
| Mediaan (95% CI) | 25,0 (21,7; NE) | 19,6 (17,6; 23,1) |

| | | |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Määr (95% CI): | | |
| 6. kuul | 89,2 (85,7; 91,8) | 81,2 (77,0; 84,7) |
| 12. kuul | 76,0 (71,5; 79,9) | 66,7 (61,8; 71,0) |
| Objektiivne ravivastus | 103 (25,1%) | 22 (5,4%) |
| (95% CI) | (21,0; 29,6) | (3,4; 8,0) |
| Šansside suhe (95% CI) | 5,98 (3,68; 9,72) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| Täielik ravivastus (CR) | 4 (1,0%) | 2 (0,5%) |
| Osaline ravivastus (PR) | 99 (24,1%) | 20 (4,9%) |
| Stabiilne haigus (SD) | 141 (34,4%) | 227 (55,2%) |
| Progressioonivaba elulemus | | |
| Juhud | 318 (77,6) | 322 (78,3) |
| Riskide suhe | 0,88 | |
| 95% CI | (0,75; 1,03) | |
| p-väärtus | 0,1135 | |
| Mediaan (95% CI) | 4,6 (3,71; 5,39) | 4,4 (3,71; 5,52) |

“+” tähistab tsenseeritud vaatlust.

NE = mittehinnatav

Surma riskimäära vähenemine nivolumab-raviga võrreldes everolimusega oli 0,73 (98.5% CI, 0,57 kuni 0,93; P=0,002), mis vastas eelnevalt seatud paremuse kriteeriumile (P≤0,0148).

Objektiivse ravivastuse saavutamiseks kulunud ajavahemiku mediaan olid 3,5 kuud (vahemik: 1,4...24,8 kuud) pärast nivolumabiga ravi alustamist. Neljakümne üheksal (47,6%) ravile reageerinud patsiendil püsis ravivastus kestusega vahemikus 0,0...27,6⁺ kuud.

Üldise elulemusega võib kaasneda haigusega seotud sümptomite ja mitte-haigusspetsiifilise elukvaliteedi (QoL) paranemine aja jooksul, mille hindamiseks kasutati valiideid ja usaldusväärseid FKSI-DRS (*Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*, vähiravi hindamine-neerusümptomite indeks-haigusega seotud sümptomid) ja EuroQoL EQ-5D skaalasid. Selgelt märkimisväärne sümptomite paranemine (MID=FKSI-DRS skoori 2-punktiline muutus; p < 0,001) ja paranemiseni kulunud aeg (HR = 1,66 (1,33;2,08), p < 0,001) olid oluliselt paremad nivolumabi rühma patsientidel. Kuna mõlemad

uuringurühmad said aktiivset ravi, tuleb elukvaliteedi andmeid tõlgendada avatud uuringu ülesehituse kontekstis ja seetõttu ettevaatusega.

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Raviga seotud kõrvaltoimeid esines 79 %-l patsientidest nivolumabi grupis ja 88 %-l everolimuse grupis. Tõsiseid, 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid esines 19 %-l nivolumabi saanud patsientidest ja 37 % everolimust saanud patsientidest. Kõige sagedasem kõrvaltoime nivolumabiga oli nõrkus (2 %) ja kõige sagedasem everolimusega oli aneemia (8 %).

Enamlevinud kõrvaltoimed on toodud ära järgnevas tabelis 2.

Tabel 2. Enamlevinud kõrvaltoimed.

| P 3.2. tabeli uuringu jrk nr. | Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused | Taotletav teenus – Nivolumab | | Everolimus | |
|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------|------------|---------------|
| | | Kõik, % | 3.-4. Aste, % | Kõik, % | 3.-4. Aste, % |
| 1 | Kõik | 79 | 19 | 88 | 37 |
| 2 | Nõrkus | 33 | 2 | 34 | 3 |
| 3 | Iiveldus | 14 | alla 1 | 17 | 1 |
| 4 | Sügelus | 14 | 0 | 10 | 0 |
| 5 | Diarröa | 12 | 1 | 21 | 1 |
| 6 | Isu langus | 12 | alla 1 | 21 | 1 |
| 7 | Naha punetus | 10 | alla 1 | 20 | 1 |
| 8 | Kõha | 9 | 0 | 19 | 0 |
| 9 | Aneemia | 8 | 2 | 24 | 8 |
| 10 | Düspnoe | 7 | 1 | 13 | 1 |
| 11 | Pneumoniit | 4 | 1 | 15 | 3 |
| 12 | Mukoosa põletik | 3 | 0 | 19 | 3 |

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

Raviga saadav kasu ületab tüsistuste riski. Immuunvastust stimuleeriva ravina ei kaasne nivolumabiga tüüpilised tsütostaatilise ravi kõrvaltoimed, samas võivad sellega kaasneda immuunsüsteemi vahendatud reaktsioonid (nahalööbed, kõhulahtisus, harvem ka pneumoniit, hepatiit, endokrinopaatiad jms), mis on üldjuhul ravitavad glükokortikosteroididega.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel, samuti soovitusel ravi modifitseerimiseks on toodud ära nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttes:

http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete käsitlemiseks on välja töötatud Euroopa Ravimiameti poolt heaks kiidetud juhised, mis on leitavad Ravimiameti kodulehelt: <http://ravimiamet.ee/t%C3%A4iendavad-riskiv%C3%A4hendamise-meetmed>.

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;

Täiendavad teenused ja ravimid ei ole vajalikud.

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

Ravi näidustused ja vastunäidustused on selgelt defineeritud ravimi omaduste kokkuvõttes:

http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Teenust osutab kvalifitseeritud onkoloogilisele ravile spetsialiseerunud personal, kes on pädev bioloogilise ravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades ning see tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära praeguste teadmiste valguses ravitulemust ei mõjuta, Uuringus CA209025 ei seostunud ravivastus PD-1L ekspressiooni tasemega ning saavutatud ravitulemus pole olnud statistiliselt seostatav ka muude võimalike markeritega.

Lapsed

Nivolumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerurakk-kartsinoomi olulisest uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis või esinesid samaaegselt ajumetastaasid, aktiivne autoimmuunhaigus või süsteemset immunosuppressantravi vajavad haigusseisundid.

5. Vajadus

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

| Teenuse näidustus | Patsientide arv aastal t 2018 | Patsientide arv aastal $t+1$ 2019 | Patsientide arv aastal $t+2$ 2020 | Patsientide arv aastal $t+3$ 2021 |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>Metastaatilise neeruvähi 2. ja 3. ravirea ravi</i> | 25 | 28 | 30 | 33 |

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Nivolumab ravi vajavate patsientide täpsem arv võiks tulla 2016. aasta statistikast Eesti Haigekassa andmebaasi alusel: neeruvähi diagnoosiga patsientide arv, kes on saanud ravi sunitiniibi, pasopaniibi, aksitiniibi või sorafenibiiga. Taotlejal vastavad andmed hetkel kogu 2016.a. kohta puuduvad.

Eesti Haigekassa andmete põhjal on 2016. aasta I-III kvartalis saanud ravi aksitiniibiga 46 ja sorafenibiga 3, patsienti, kes oleks nimetatud ravimite näidustuste alusel metastaatilise neeruvähi 2. ravirea kontingent. Oma

spetsiifika poolest aga ei pruugi ravi nivolumabiga olla kõigile neile sobiv (nt kaasuvad haigused) või on vastunäidustatud.

2016. aastal on saanud laiendatud kättesaadavuse programmi raames Eestis ravi nivolumabiga 21 metastaatilise neeruvähi patsienti. Programmile seatud haigete sobivuskriteeriumid olid sarnased CA209025 uuringu sobivuskriteeriumitega ja Euroopa Ravimiameti poolt nivolumabi kinnitatud näidustuse ning ka käesolevas taotluses välja toodud sobivuskriteeriumitega nivolumabi kasutamiseks taotletava tervishoiuteenuse raames, seega võiks esimese ravიაasta patsientide arvuks prognoosida 25 patsienti, patsientide arv kasvaks ilmselt 2-3 patsiendi kaupa aastas.

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

Kliinilises uuringus CA209025 oli nivolumabi ravikestuse mediaan 5,5 kuud ehk ligikaudu 12 ravikuuri, seega olulist ravide kumuleerumist aastati oodata ei ole. Teenuse mahu prognoos aastati:

2018: 25 patsienti x 12 ravikuuri = 300 ravikuuri

2019: 28 patsienti x 12 ravikuuri = 336 ravikuuri

2020: 30 patsienti x 12 ravikuuri = 360 ravikuuri

2021: 33 patsienti x 12 ravikuuri = 396 ravikuuri

6. Taotletava teenuse kirjeldus

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

Intravenoosne manustamine ambulatoorse keemiaravi üksuses.

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

Ravimi ettevalmistus haiglaapteegis vastavalt ravimi juhistele. Intravenoosne infusioon 1 tunni jooksul.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Nivolumabi soovitatav annus on 3 mg/kg nivolumabi, manustatuna veenisiseselt 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel.

Ravi nivolumabiga tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talu.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhai gla, üldhai gla, perearst, vm);

Raviteenust võib osutada raviasutus, kus on spetsialiseeritud onkoloogia (onkoterapia) osakond, milles on lubatud tsütostaatiliste ravimite kasutamine.

Eestis oleks võimalik praegu käesolevat raviteenust osutada kolmes raviasutuses:

SA Tartu Ülikooli Kliinikum Hematoloogia-onkoloogia kliinik;

SA Põhja Eesti Regionaalhai gla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik.

AS Ida-Tallinna Keskhai gla Onkoloogiakeskus

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

On olemas.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Ei ole. Ravi peab läbi viima onkoloog.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Kvaliteetne teenus on Eestis tagatud olemasolevate onkoloogia ambulatoorset ja statsionaarset tegevusluba omavate raviasutuste baasil.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Ei ole. Ravi peab läbi viima vastava kogemusega onkoloog.

8. Kulutõhusus**8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;**

Meile teadaolevalt on nivolumabi hulгимүүgi ostuhind koos võimaliku allahindlusega ning sellele vastav hulгимүүgi väljamүүgihind maksimaalse lubatud juurdehindluse korral:

Nivolumab 40 mg: ■■■ EUR ilma käibemaksuta, hind haiglale käibemaksuga ■■■ EUR.

Nivolumab 100 mg: ■■■ EUR ilma käimamaksuta, hind haiglale käibemaksuga ■■■ EUR.

Seega on keskmise 80 kg patsiendi jaoks vajalik ravimikogus 240 mg, ravikuuri maksumus kokku ■■■ EUR.

40 mg ja 100 mg viaalide kombineerimisel on nivolumabi võimalik annustada täpsusega 20 mg (vastab 3,3 kg kehakaalule), seega on ravimikadu minimaalne. Lisaks on haiglaapteekides võimalik jagada viaale patsientide vahel kui erinevate patsientide ravikuurid on samal või järjestikustel päevadel, mis omakorda vähendab ravimikadu. Uuringus CA209025 oli ravikestuse mediaan 5,5 kuud ehk ligikaudu 12 ravikuuri kogumaksumusega ■■■ EUR.

Kulutõhususe kalkulatsioonide ning Haigekassa eelarvemõjude analüüsimiseks palume kontakteeruda ravimitootja BMS Eesti esindaja Amicus Pharma'ga (laur.saar@amicuspharma.eu).

Loodame, et Eesti jaoks on tootjal võimalus pakkuda kulu- ja/ või riskijagamise skeeme.

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;

Puudub.

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

Kulutused ajutise töövõimetuse kompenseerimiseks võivad väheneda tulenevalt ravi efektiivsusest ja keemiaraviga võrreldes leebest kõrvaltoimete profiilist.

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

Ei ole.

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

Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile ning töövõimele, ei ole omavastutus põhjendatud.

| | |
|------------------------------------|--|
| 10. Esitamise kuupäev | 29.12.2016 |
| 11. Esitaja nimi ja allkiri | Peeter Padrik /allkirjastatud digitaalselt |

| |
|--------------------------------|
| 12. Kasutatud kirjandus |
|--------------------------------|

1. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-13.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v58-v68.
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, 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.