

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS)
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 8, Tartu, 51014 Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 7319821
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoloogia@gmail.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Jana Jaal
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+372 7319821
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Jana.Jaal@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Lokaalselt levinud kopsukasvaja ravi durvalumabiga
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input 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) ¹ <input type="checkbox"/> 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) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁶	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärgiks on lisada loetellu durvalumab monoteeraapia näidustatuna lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud plaatinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud.

Läbiviidud 3. faasi uuringu PACIFIC tulemustel pikendas durvalumab statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt progressioonivaba elulemust ja üldist elulemust. Progressioonivaba elulemuse mediaan durvalumabiga ravitud patsientidel oli 16,8 kuud, olles 11,2 kuud pikem (HR = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65); $p < 0,0001$) kui platseeborühmas. Durvalumab pikendas üldist elulemust vähendades suremuse riski 32% võrrelduna platseeborühmaga (HR = 0,68 (95% CI: 0,53–0,87; $p = 0,00251$). Üldise elulemuse mediaan durvalumabiga pole käesolevaks ajaks veel saavutatud.

Senine standardravi heas üldseisundis 3. staadiumi mitte-opereeritava mitte-väikerakulise kopsuvähiga patsientidele on olnud plaatina-põhine keemiaravi kombineerituna radikaalses annuses kiiritusraviga. Siiski progresseerub haigus enamusel patsientidel ja ainult 15-30% patsientidest on elus 5 aasta pärast, elulemuse mediaaniga kuni 28 kuud. Mitmed senini läbiviidud erinevad uuringud ei ole näidanud efektiivsuse paranemist täiendava või säilitava ravi, s.h. sihtmärgistatud ravi kasutamisel pärast haiguse kontrolli saavutamist kuratiivse kiiritus- ja keemiaravi kombinatsiooni järel. (Yoon 2017, Bradley 2017)

Durvalumabi kasutamine pärast kombineeritud kiiritus- ja keemiaravi suurendab kasvajakavast immuunreaktsiooni toimides PD-L1 (programmeeritud rakusurm ligand-1) valgule, T-raku funktsiooni regulaatorile.

PD-L1 valgu normaalseks funktsiooniks on reguleerida tasakaalu T-raku aktiveerumise ja tolerantsuse vahel läbi interaktsiooni kahe retseptoriga – PD-1 (programmeeritud rakusurm 1) ja CD80 (B7.1).

Vähirakud kasutavad PD-1/PD-L1 signaalirada, et põgeneda kasvajakavastase immuunreaktsiooni eest. Vähirakkudel ekspresseeritud ligandi (PD-L1) seondumisel PD-1 ja CD80 (B7.1) retseptoritega vabanevad inhibeerivad signaalid, mille tulemusena blokeeritakse T-rakkude funktsioon ja aktiveerumine ning väheneb kasvajakavastase hävitamiseks vajalike tsütotoksiliste mediaatorite tootmine.

Durvalumab on täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G1 kapp (IgG1 κ) monoklonaalne antikeha, mis blokeerib selektiivselt PD-L1 interaktsiooni PD-1 ja CD80-ga (B7.1) retseptoritega ning taastab T-rakkude vähivastase aktiivsuse ja tugevdab seeläbi kasvajakavastaseid immuunreaktsioone.

Nii ESMO kui ka NCCN ravijuhised soovivad 3. staadiumi mitteopereeritava mitte-väikerakulise kopsuvähi raviks kasutada definitiivset kombineeritud kiiritus- ja keemiaravi.

NCCN v.1.2019 juhistes soovatakse patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud definitiivse kombineeritud kiiritus- ja keemiaravi järgselt, jätkata ravi durvalumabiga annuses 10 mg/kg veenisiseselt iga 2 nädala järgselt kuni 12 kuud (kategooria 1).

ESMO juhistes (2017) lokaalselt levinud mitteopereeritava mitte-väikerakulise kopsuvähi korral immuunravi kasutamise soovitus puudub, tulemusi oodatakse kliinilistest uuringutest.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	IMFINZI (durvalumab) monoteeraapia on näidustatud lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud plaaatinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C34
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	
<i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Kopsuvähk on pahaloomuline kasvaja, mis on alguse saanud kopsukoest. Umbes 1/10 haigetest leitakse kopsuvähk juhuslikult muul põhjusel tehtud röntgenuuringul. Kopsuvähi sagedasemaks esmaseks sümptomiks on köha, mis on tingitud kopsukoe ärritusest või kasvaja survest hingamisteedele. Pooltel haigetest esineb rögas verd. Hingamisteede ahenemine tingib ka hingelduse ja õhupuudustunde. Kopsuvähi piirkonnas võib esineda (korduvaid) põletikke. Harvad ei ole kasvajast tingitud üldnähud (kaalulangus, väsimus ja nõrkus, vähene palavik jms).</p> <p>Mitteväikerakk-kopsuvähk (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) moodustab umbes 85% kõikidest kopsuvähi juhtudest. Enamikul mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis. Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2012-2015. aastail keskmiselt 74% kopsuvähi esmasjuhtudest levinud staadiumis. Lokaalselt levinud staadiumis diagnoositi NSCLC 21%-l patsientidest, kellest umbes 75%-l on haigus mitte-opereeritav.</p> <p>NSCLC on üks peamisi enneaegse surma põhjuseid ja tekitab patsientidele suuri kannatusi, pannes ühiskonnale märkimisväärse sotsiaalse ja finantsilise koorma. NSCLC-ga patsientidel, kellel diagnoositakse haigus III staadiumis, on 5 aasta elulemuse määr väga madal (5–15%), ning IV staadiumis (kaugmetastaasid) haiguse korral umbes 1%.</p>	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus
<i>Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising 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).</i>
Uuringuid otsiti PubMed-ist (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Otsingu märksõnadeks olid „ <i>nscl</i> , <i>durvalumab</i> “, valikukriteeriumiks oli III-faasi avaldatud uuring.
Otsingu tulemusel leiti:
<ul style="list-style-type: none"> S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel, D. Vicente, S. Murakami, R. Hui, T. Yokoi, A. Chiappori, K.H. Lee, M. de Wit, B.C. Cho, M. Bourhaba, X. Quantin, T. Tokito, T. Mekhail, D. Planchard, Y.-C. Kim, C.S. Karapetis, S. Huret, G. Ostoros, K. Kubota, J.E. Gray, L. Paz-Ares, J. de Castro Carpeno, C. Wadsworth, G. Melillo, H. Jiang, Y. Huang, P.A. Dennis, and M. Ozguroglu, for the PACIFIC Investigators. <i>Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer</i>. N Engl J Med 2017;377:1919-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937

- S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel, D. Vicente, S. Murakami, R. Hui, T. Kurata, A. Chiappori, K.H. Lee, M. de Wit, B.C. Cho, M. Bourhaba, X. Quantin, T. Tokito, T. Mekhail, D. Planchard, Y.-C. Kim, C.S. Karapetis, S. Hirt, G. Ostoros, K. Kubota, J.E. Gray, L. Paz-Ares, J. de Castro Carpeno, C. Faivre-Finn, M. Reck, J. Vansteenkiste, D.R. Spigel, C. Wadsworth, G. Melillo, M. Taboada, P.A. Dennis, and M. Ozguroglu, for the PACIFIC Investigators. *Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC*. N Engl J Med 2018; published on September 25, 2018, at NEJM.org.. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697

Lisaks refereeritakse sama uuringu tulemusi, ravimi IMFINZI SPC–s.

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.

PACIFIC uuring on randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring lokaalselt levinud mitteresetseeritava NSCLC-ga patsientidel. Patsiendid olid 1-42 päeva enne uuringu algust lõpetanud definitiivse ravi vähemalt kahe plaatinapõhise keemiaravi kuuri ja kiiritusraviga, ning nende ECOG sooritusvõime staatus oli null või üks. 92% patsientidest oli saanud kiiritusravi kogudoosis 54–66 Gy. Uuringus osales 473 patsienti durvalumabi rühmas ja 236 platseebo rühmas.

Patsiendid kaasati uuringusse hoolimata PD-L1 ekspresiooni tasemest. 63%-l patsientidest oli kogutud koeproof piisavalt hea kvaliteediga ja kvantiteediga, et määrata PD-L1 ekspresiooni ja 37%-l oli PD-L1 staatus teadmata.

PD-L1 ekspresiooni *Post-hoc* alaühmade analüüs
Tuumori PD-L1 ekspresiooni efektiivsuse määramiseks teostati lisaanalüüse alarühmades ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) ja patsientidel, kelle PD-L1 staatust ei olnud võimalik kindlaks määrata (PD-L1 teadmata).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Durvalumab 10 mg/kg, mis manustati 60-minutilise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Platseebo, mis manustati 60-minutilise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud.

* Patsientidel, kelle haigus progresseerus jälgimise jooksul, oli võimalus saada kuni 12 kuud ravi durvalumabiga.

4.2.4 Uuringu pikkus

Efektiivsust hinnati iga 8 nädala järel esimesel 12 kuul ja edaspidi iga 12 nädala järel kuni objektiivselt kinnitatud haiguse progressioonini (RECIST 1.1).

	<p>Patsientidel, kes katkestasid ravi toksilisuse või mõnel teisel põhjusel kui progressioon, jätkati objektiivset hindamist iga 8 nädala järgselt kuni 12 kuuni ning seejärel iga 12 nädala järgselt kuni objektiivselt kinnitatud haiguse progressioonini.</p> <p>Avaldatud uuringu vaheandmete analüüsil (<i>cut of date</i> 13.02.17) oli jälgimisperioodi pikkuse mediaan 14,5 kuud (vahemikus 0,2 kuni 29,9).</p> <p>Uuringu ravi said antud ajahetkel veel 6,3% haigetest durvalumabi ning 5,1% platseebo gruppis.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) RECIST v1.1 kriteeriumite alusel hinnatuna ravist mitteteadliku sõltumatu keskse hindamiskomitee (BICR) poolt.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Uuring näitas PFS-i statistiliselt olulist paranemist durvalumabiga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga, kus PFS mediaan oli vastavalt 16,8 kuud (95% CI: 13,0; 18,1) ja 5,6 kuud (95% CI: 4,6; 7,8) ning [riskitiheduste suhe (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65), p < 0,0001].</p> <p>Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist durvalumabiga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga, kus umbes 13 kuud pärast PFS-i esmast analüüsi oli durvalumabi rühmas üldise elulemuse küpsus 38,4% ja platseeborühmas 48,9% ning OS mediaan vastavalt durvalumabi rühmas veel saavutamata (95% CI: 34,8; NR) ja platseeborühmas 28,7 kuud (95% CI: 22,9; NR) [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), p = 0,00251].</p> <p><u>PD-L1 TC ≥ 1% ekspressiooni alaühmade <i>Post-hoc</i> analüüsi tulemused</u></p> <p>PFS mediaan durvalumabiga ja platseeborühmas oli vastavalt 17,8 kuud (95% CI: 16,9; NR) ja 5,6 kuud (95% CI: 3,6; 11,0) ning HR = 0,46 (95% CI: 0,33; 0,64).</p> <p>OS mediaan vaheanalüüsi tulemustel oli durvalumabiga veel saavutamata ja platseeborühmas 29,1 kuud (95% CI: 17,7; NR) ning HR = 0,53 (95% CI: 0,36, 0,77).</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>PFS 12 kuud (PFS 12) ja 18 kuud (PFS 18) ja aeg randomiseerimisest kuni teise progresseerumiseni (PFS2).</p> <p>PFS-i hindas ravist mitteteadlik sõltumatu keskne hindamiskomitee (BICR) vastavalt RECIST v1.1</p>

	kriteeriumitele.			
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused		IMFINZI (n = 476)	Platseebo (n= 237)	
	OS pärast 24 kuud (%) (95% CI)	66,3% (61,7%...70,4%)	55,6% (48,9%...61,3%)	
	p-väärtus	0,005		
	PFS pärast 12 kuud (%) (95% CI)	55,9% (51,0%...60,4%)	35,3% (29,0%...41,7%)	
	PFS pärast 18 kuud (%) (95% CI)	44,2% (37,7%...50,5%)	27,0% (19,9%...34,5%)	
	PFS2			
	PFS2^b mediaan (kuud) (95% CI)	28,3 (25,1...34,7)	17,1 (14,5...20,7)	
	HR (95% CI)	0,58 (0,46...0,73)		
	p-väärtus	P < 0,0001		
	<p>Durvalumabi rühmas oli ravivastuse määr suurem kui platseeborühmas (28,4% vs 16,0%, p <0,001) ja ravivastuse kestuse mediaan pikem (72,8% vs. 46,8% patsientidest oli ravivastus 18-kuud või rohkem).</p> <p>Mediaan aeg kaugmetastaaside tekkeni või surmani oli pikem durvalumabi rühmas vs platseebo (23,2 kuud vs. 14,6 kuud; p<0,001).</p>			

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse 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 infektsioonid Pneumoonia Hüpotüreosis Köha/produktiivne köha Pneumoniit Kõhulahtisus Kõhuvalu Lööve Sügelus Pürektsia
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> Hammaste ja suu pehmete kudede infektsioonid Suuõõne kandidoos Gripp Hüpertüreosis Düsfoonia Koliit Aspartaadi aminotransferaasi võialaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine Dermatiit Õine higistamine Müalagia Vere kreatiniini sisalduse suurenemine Düsuuria Perifeerne turse Infusioonireaktsioon

Masked kõrvaltoimed	Kõige sagedasem 3.-4. raskusastme kõrvaltoime oli pneumoonia (4,4% vs 3,8% platseebo). Üldine 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli 29,9% durvalumabi ravirühmas ja 26,1 platseebo ravirühmas. Üldiselt oli durvalumabi ohtusprofiil PD-L1 TC \geq 1% alarühmas vastavuses kogu ravikavatsusliku eesmärgiga uuringupatsientidega, nagu ka PD-L1 TC < 1% alarühmas.
---------------------	---

Võimalikud tüsistused	Ei ole kirjeldatud
-----------------------	--------------------

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.

Durvalumab-ravi saanud haigete grupis kirjeldati kõige sagedamini immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Enamik neist, kaasaarvatud tõsised kõrvaltoimed, taandusid pärast vastavat meditsiinilist ravi või durvalumab'i ravi katkemisel.

Kõrvaltoimete ravi sõltub sümptomitest ja täiendavatest analüüsist (laborianalüüsid, radioloogilised uuringud). Ülemiste hingamisteede infektsioonide ning pneumoonia ravis võib vajadusel kasutada antibakteriaalseid (AB) ravimeid. Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisetron), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.

Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemset hormoonravi:

- prednisolooni 1-2 mg/kg päevas või ekvivalentselt muud suukaudset hormooni 2. raskusastmega immuunreaktsiooni puhul. Annust tuleb langetada järk-järgult vähemalt 4 nädala jooksul.
- 125 mg metüülprednisolooni iv, kui on tegemist 3.-4. raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2 mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.

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.

Ei ole publitseeritud.

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste,

soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu <i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>				
Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>		
Alternatiiv puudub.				
2.				
3.				
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
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. NCCN	v.1.2019	Patsientidele üldseisundiga WHO PS 0-1, kelle haigus ei ole progresseerunud vähemalt 2 platinapõhise keemiaravi kuuri ja definitiivse kiiritusravi kombinatsiooni järgselt, jätkata ravi durvalumabiga annuses 10 mg/kg veenisiseselt iga 2 nädala järgselt kuni 12 kuud.		Kategooria 1
2. ESMO	2017	Keemia- ja kiiritusravi kombinatsioon on standardraviks mitte-opereeritava IIIA ja IIIB staadiumiga mitteväikerakulise kopsuvähi korral. Keemia- ja kiiritusravi kombinatsiooni järgselt immuunravi kasutamist hinnatakse käimasolevates kliinilistes uuringutes, tulemused on vajalikud enne kliinilist kasutamist.		1A
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i>				
Alternatiiv puudub.				

--

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (stационаarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).

Durvalumabi soovitatav annus on 10mg/kg, manustatuna veenisiseselt 60 minuti jooksul iga 2 nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Ravimit manustatakse kokku kuni 26 kuuri 2 nädalaste vahedega.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

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?

Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.

7.3 Raviarve eriala

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

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Konkreetsed juhiseid ei ole.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?

Jah

8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse

2018 aprill

8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes

10

8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused

TÜK, PERH

8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud

Raviarveid ei ole esitatud, ravi on patsiendid saanud varajase kättesaadavuse programmi raames.

8.6 Ravi tulemused Eestis	Durvalumabi kättesaadavuse programmi raames ravi saanud patsientidel ei ole raskeid kõrvaltoimeid avastatud. Efektiivsuse hindamiseks on ravimit kasutatud liiga lühikest aega (ca 7 kuud).
---------------------------	---

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	Durvalumabi manustatakse 1 kord iga kahe nädala järgselt kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud (kokku kuni 26 ravikuuri). PACIFIC uuringu andmeil 42,7% patsientidest said ravi durvalumabiga 12 kuud. Keskmise ravi kestvus oli 8,2 kuud ehk ligi 18 ravikuuri.
--	---

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	23	18	414
2. aasta	24	18	432
3. aasta	26	18	468
4. aasta	26	18	468

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Patsientide arvu prognoosimisel lähtutakse Eesti Vähiregistri andmetel mitte-väikerakulise kopsuvähi lokaalselt levinud esmasjuhtude arvust, rahvusvahelistest andmetest ning Eesti onkoloogide ravipraktika andmetest. Ravikuuride vajaduse hindamisel lähtutakse PACIFIC uuringu andmetest, kus keskmine raviperioodi pikkus oli 8,2 kuud, mille jooksul patsient saaks kuni 18 ravikuuri.

Patsientide arvu prognoos:

	2020	2021	2022	2023	Selgitus
NSCLC III staadiumis (lokaalselt levinud) esmasjuhtude arv	150	150	150	150	C34 esmashaigestunuid keskmiselt 827 juhtu aastas, kellest 85% oli NSCLC ning neist 22% III staadiumis (Eesti Vähiregister 2012-2015)
Mitte-opereeritavad, %	75%	75%	75%	75%	EE onkoloogide hinnangul Global EU5 -70-85%, NOBA -80%
Mitte-opereeritavate pts arv	113	113	113	113	

Standardravi kombineeritud keemia- ja kiiritusravi (CRT*), %	66%	66%	66%	66%	Kiiritusravi planeerimiseks tehakse patsiendile PET-KT uuring, tulemuste põhjal 34%-l (TÜK andmed) patsientidest leitakse kasvaja IV staadiumis (kaugmetastaasid)
Standardravi (CRT) pts arv	74	74	74	74	
PD-L1 testitud, %	93%	95%	95%	96%	
PD-L1 testitud pts arv	69	70	70	71	
PD-L1 ≥1%	67%	67%	67%	67%	PACIFIC uuringu alusel
PD-L1 ≥1% pts arv	46	47	47	48	
PD-L1 ≥1% pt, kes alustavad CRT, %	74%	75%	78%	78%	Ligi 25% patsientidele ei ole otstarbekas määrata CRT tingituna kaasuvatest haigustest, halvast üldseisundist, kasvaja suurusest, tugevalt langenud kopsufunktsioonist, suurest kaalulangusest, väga kõrgest vanusest. Sellistel juhtudel kasutatakse raviks kiiritusravi või keemiaravi monoterapiana, palliatiivset ravi.
Alustab CRT ravi (PD-L1 ≥1%), pts arv	34	35	37	37	
Lõpetab CRT ravi (>=2 tsüklit), %	82%	83%	83%	84%	Patsientide arvu suurenemine on eeldatud läbi parema toetava meeskonna tegevuse raviga seotud kõrvaltoimete käsitlemisel. Samuti seoses järgneva durvalumab'i ravivõimalusega. EU5-60-80%
Lõpetab CRT ravi (>=2 tsüklit), pts arv	28	29	31	31	
Saavutab ravivastuse, %	83%	83%	83%	83%	EU5 -83%
Sobilik ravile durvalumabiga	23	24	26	26	

*CRT = chemoradiotherapy; keemia- ja kiiritusravi kombinatsioon

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

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

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	55%
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	40%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	5%

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kood 7419. Teenusele lisandub biomarkeri immunohistokeemiline analüüs: <ul style="list-style-type: none"> Hematoksüliin-eesiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga
---	--

	biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823, • Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud ning heaks kiidetud testiga: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Alternatiivi pole
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>	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Jah, vt eelpool patsientide arvu analüüsi.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Ei ole
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Alternatiivi pole
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab	Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetuse

teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetusle kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	väiksemat kestust (kui isik käib vaatamata diagnoosile ja ravile tööl). Põhjuseks taotletava ravi suurem efektiivsus.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole võimalik hinnata.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitatakse ravimi müügiloo hoidja esindaja poolt.

Kontaktisik:

Maie Thetloff

AstraZeneca Eesti OÜ

Tallinn

Email: maie.thetloff@astrazeneca.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raporti suhtes palun pöörduda ravimi müügiloo hoidja
esindaja poole.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

11.3.1 Kulutõhususe
hinnangu koostanud
asutuse nimi

11.3.2 Hinnangu
avaldamise aasta

11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest

NICE

Mai 2019

-

-

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

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

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise
tõenäosus

*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.*

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

12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Puudub, kui eelpool mainitud tingimus sisse viia.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Patsiendi isikupära ei oma mõju ravitulemustele.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
<p>Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldada tingimus:</p> <p>Durvalumabi monoteraapia on näidustatud lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platiinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud ning kelle üldseisund WHO PS järgi on 0-1 kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud.</p>	

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 paberkanaljal koopiad.

1. S.J. Antonia, et al. *Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med 2017;377:1919-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937
2. S.J. Antonia, et al. *Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC*. N Engl J Med 2018; published on September 25, 2018, at NEJM.org.. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697
1. IMFINZI SPC
2. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. *Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer*. World J Clin Oncol 2017; 8: 1-20.
3. Bradley JD, Hu C, Komaki RU, et al. *Long-term results of RTOG 0617: a randomized phase 3 comparison of standard dose versus high dose conformal chemoradiation therapy +/- cetuximab for stage III NSCLC*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017; 99: Suppl: S105. abstract
4. NCCN v.1.2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. ESMO (2017) <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Early-Stage-and-Locally-Advanced-non-metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

Taotluse esitamise kuupäev	24.11.18
----------------------------	----------

Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Jana Jaal (allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	