

Alljärgnevalt täidetakse üksnes see osa, millisele kriteeriumile hinnang antakse.

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur kood 309 (Nivolumab)
Taotluse number	1166

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Nivolumaab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoteeraapia järgselt.

Antud teenuse osutamise näidustus on õige ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Tõenduspõhisus

- 2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluse aluseks on juhuslikustatud 3-faasi uuringud CheckMate 017 ja CheckMate 057.

CheckMate 017 on 3-faasi uuring, mis võrdleb nivolumaabi dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise **lamerakulise** mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina.

Uuringusse hõlmati 272 lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellest 135 said nivolumaabi ja 137 dotsetakseeli. Nivolumaabi manustati 3mg/kg iga kahe nädala järel ning dotsetakseeli 75mg/m² iga 3 nädala järel.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (overall survival, OS).

Üldise elulemuse mediaan oli nivolumaabi saanud patsientidel 9,2 kuud (95% usaldusvahemik [UV] 7,3-13,3) versus 6,0 kuud (95% UV 5,1-7,3) dotsetakseeli saanutel. Võrreldes dotsetakseeli saanud patsientidega oli surmarisk nivolumaabi saanutel 41% madalam (rsikimäär 0,59; 95% UV 0,44-0,79, p<0,001). Ühe aasta elulemus oli nivolumaabi grupis 42% (95% UV 34-50) ning dotsetakseeli grupis 24% (95% UV 17-31). Ravivastuse määr oli 20% nivolumaabi ja 9% dotsetakseeli grupis (p=0,008). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 3,5 kuud nivolumaabi saanute hulgas ning 2,8 kuud dotsetakseeli saanute hulgas (surma või haiguse progressiooni risk 0,62; 95% UV 0,47-0,81, p<0,001). PD-1 ligandi (PD-L1) ekspressioon ei olnud ei prognostilise ega ka ennustava väärtusega. Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusaste 3 ja 4) esines nivolumaabi grupis 7% haigetest ning dotsetakseeli grupis 55% haigetest. Kokkuvõttes võib öelda, et levinud ning varem ravi saanud lamerakulise mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetel on dotsetakseeli saanud haigetega võrreldes nivolumaabi saanud haigetel pikem üldine elulemus, suurem ravivastuse määr ja pikem progressioonivaba elulemus sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest.

CheckMate 057 on 3-faasi uuring, mis võrdleb nivolumaabi dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise **mittelamerakulise** mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina.

Uuringusse hõlmati 582 mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellest 292 said nivolumaabi ja 290 dotsetakseeli.

Nivolumaabi manustati 3mg/kg iga kahe nädala järel ning dotsetakseeli 75mg/m² iga 3 nädala järel.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (overall survival, OS).

Üldine elulemus oli pikem nivolumaabi saanud haigete grupis. Üldise elulemuse mediaan oli nivolumaabi saanud patsientidel 12,2 kuud (95% UV 9,7-15,0) versus 9,4kuud (95% UV 8,1-10,7) dotsetakseeli saanutel. Võrreldes dotsetakseeli saanud patsientidega oli surmarisk nivolumaabi saanutel 27% madalam (riskimäär 0,73; 95%UV 0,59-0,89, p=0,002). Ühe aasta elulemus oli nivolumaabi grupis 51% (95% UV 45-56) ning dotsetakseeli grupis 39% (95% UV 33-45). Täiendava jälgimisperioodi jooksul oli 18 kuu elulemuse määr nivolumaabi grupis 39% (95% UV 34-45) ning dotsetakseeli grupis 23% (95% UV 19-28). Ravivastuse määr oli 19% nivolumaabi ja 12% dotsetakseeli grupis (p=0,02).

Kuigi progressioonivaba elulemuse osas olulist vahet ei ilmnenud (nivolumaabi grupis 2,3 kuud versus dotsetakseeli grupis 4,2 kuud), oli progressioonivaba 1-aasta elulemus siiski nivolumaabi grupis suurem kui dotsetakseeli grupis (vastavalt 19% versus 8%). Kõikides PD-L1 ekspressiooni taseme alagruppides ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$) oli nivolumaab efektiivsem kui dotsetakseel. Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusaste 3 ja 4) esines nivolumaabi grupis 10% haigetest ning dotsetakseeli grupis 54% haigetest. Kokkuvõttes võib öelda, et levinud ning varem ravi saanud mittelamerakulise mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetel on dotsetakseeli saanud haigetega võrreldes nivolumaabi saanudhaigetel pikem üldine elulemus.

Uuringud on tugevalt teaduspõhised. Uuringutes kajastatud ravimeetodid on asjakohased ja kasutusel ka Eesti oludes.

2.2. ravijuhiste järgi;

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

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

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

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Vastavalt ASCO (American Society for Medical Oncology) 2014. aasta soovitudele on kliiniliselt olulise kasuga tegemist siis, kui võrreldes standardse raviga pikendab uus ravim lamerakulise kopsuvähiga haigete üldist elulemust 2,5-3 kuud ja mittelamerakulise kopsuvähiga haigete üldist elulemust 3-4 kuud.

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

Taotluses on esitatud on esitatud kõik taotletava ning alternatiivse teenusega seotud olulised tulemused tervisele. Võrdlused on esitatud korrektselt.

- 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;
Vaata teenuse taotluses 4.2

- 2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid. Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on juba näidustuses sisse viidud tingimus: Nivolumaab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoterapia järgselt.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

II raviliini ravimid nagu dotsetakseel, pemetrekseed. Võrreldes eelpool nimetatud ravimitega, esineb nivolumaabiga ravis oluliselt vähem raskeid kõrvaltoimed (raskusastmega ≥ 3). Seetõttu tavapäraste kõrvaltoimete raviks kasutatavate preparaatide vajadus on nivolumaabiga oluliselt väiksem.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Kuna tegemist on ravimeetodiga, mis on äsja saanud (lamerakuline mitteväikerakuline kopsuvähk) või saamas (mittelamerakuline mitteväikerakuline kopsuvähk) heakskiitu ja näidustust EL-s, ei ole seda ravimit kõikidesse olulistesse ravijuhistesse jõutud veel sisestada. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) on mitteväikerakulise kopsuvähi ravijuhendi 2016.aasta versioonis nivolumaabii II rea valikuna metastaatilise haiguse ravis ära toonud.

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

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

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

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

Nivolumaabi kasutatakse Euroopas vastavalt näidustusele melanoomi ja lamerakulise mitteväikerakulise kopsuvähi ravis.

Eestis on veel hetkel kopsuvähiga haigetel võimalik nivolumaabi kasutada tootjapoolse patsientide kättesaadavuse programmi raames (nii SATÜK-s kui ka PERH-s). Eeltoodust lähtudes on ravimi kasutamise kogemus Eestis olemas.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

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

Ravim on, pärast patsiendi vereanalüüside kontrolli, veenisiseselt manustatav ja premedikatsiooni ei vaja.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

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

Vaata taotlus 5.1 ja 5.2.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

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

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Teenust saab rakendada nõuetele vastavas vähiravi keskuses

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

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

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Puudub. Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Konkreetsed juhiseid ei ole. Mahud sõltuvad mitteväikerakulise kopsuvähi kellel on mitteväikerakuline kopsuvähk ning kelle üldseisund võimaldab II valiku medikamentoosse ravi läbiviimist.

9.5 teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;
 Teenuse osutajad on valmis planeeritavaks ravimuudatuseks.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

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

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus.

Taotluses kirjeldatud tegevused on vastavuses nõuetega ja asjakohased.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteraapiakuur kood 309R (Nivolumaab)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	CheckMate 017 ja 057 uuringute põhjal pikendab nivolumaab II valiku ravis mitteväikerakulise kopsuvähipatsientidel üldist elulemust ligikaudu 3 kuud, mis arvestades eelnevalt ravitud haigete kontingenti on äärmiselt oluline. Levinud ning varem ravi saanud lamerakulise mitteväikerakulise kopsuvähiga	Vt. Taotlus 3.1

	<p>haigetel on dotsetakseeli saanud haigetega võrreldes</p> <p>nivolumaabi saanud haigetel pikem üldine elulemus, suurem ravivastuse määr ja pikem progressioonivaaba elulemus sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest.</p>
Senine praktika Eestis	<p>Eestis on veel hetkel kopsuvähiga haigetel võimalik nivolumaabi kasutada tootjapoolse patsientide kättesaadavuse programmi raames (nii SATÜK-s kui ka PERH-s). Eeltoodust lähtudes on ravimi kasutamise kogemus Eestis olemas.</p>
Vajadus	<p>II valiku ravi nivolumaabiga vajaks ligikaudu 30 inimest aastas.</p> <p>CheckMate 017 ja 057 uuringute põhjal on rakendatud nivolumaab-ravikuuride mediaan vastavalt 8 ja 6, seega rakendatakse II valiku ravis mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetele keskmiselt 7 kuuri nivolumaab</p>
Muud asjaolud	<p>Teenust osutavad onkoloogid</p>
Kohaldamise tingimuste lisamine	<p><i>Ravi Nivolumabiga on teostatav</i></p>

13. Kasutatud kirjandus

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
2. Brahmer JR1, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer *N Engl J Med* 2012 JUN 28; 366 (26) 2455-65
3. Brahmer J., Horn L., Gandhi L., Spigel D et al. (2014) Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (Pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): survival and clinical activity by subgroup analysis. *ASCO Meeting Abstracts* 32: 8112.

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	
Taotluse number	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus:
2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
 - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
 - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
 - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
 - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja		
Teenuse alternatiivid		
Kulutõhusus		
Omaosalus		
Vajadus		
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused		
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta		

8. Kasutatud kirjandus

Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta

		<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saa rakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprintsiipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei ole olemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiu- töötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiu- töötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/vähene oluline eriala arengu seisukoht</i>	<i>prioriteetne/vajalik/või vajalikkus kaheldav</i>	