

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

| 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 | J.Sütiste tee 19, Tallinn 13419 |
| 1.3 Taotleja telefoninumber | ■ |
| 1.4 Taotleja e-posti aadress | Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee |
| 1.5 Kaastaotleja | Eesti Onkoteraapia Ühing |
| 1.6 Kaastaotleja e-posti aadress | Nelli.Ponomarjova@swixxbiopharma.com |
| 1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi | Nelli Ponomatjova |
| 1.8 Kontaktisiku telefoninumber | ■ |
| 1.9 Kontaktisiku e-posti aadress | Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee |

| 2. Taotletav tervishoiuteenus | |
|---|--|
| 2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral | 323R Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur |
| 2.2 Tervishoiuteenuse nimetus | Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5 |
| 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 type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse | |

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

- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- 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 muutmine⁴
- 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.

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus efektiivne raviskeem :

Nivololumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5

Ravi teostamise tingimusteks on:

- HER2-negatiivne mao või mao-söögitoru adenokartsinoom
- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Kasvajakoe ekspressioon PD-L1 CPS-iga ≥ 5

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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“

| <p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> 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 lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p> | <p>Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja -söögitoru adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------------|--------------------|--|--------------------|------|--------------|-----------------|-----|------|--------------|-----------------|-----|------|--------------|-----------------|-----|
| <p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p> | <p>C15; C16 Mao või söögitoru adenokartsinoom.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Maovähk, sealhulgas mao-söögitoru ühenduskoha (GEJ) vähk, on neljas peamine vähisurma põhjus maailmas. Adenokartsinoom on söögitoru ja mao-söögitoru ühenduskoha vähi kõige levinum vorm (üle 90%) ning hõlmab ligikaudu 65% ja 40% söögitoru vähkidest vastavalt Põhja-Ameerikas ja Euroopas.</p> <p>Fluoropürimidiinide ja plaatina baasil põhinev keemiaravi on standardne esimese rea ravi mitteresetseeritavate kaugelearenenud või metastaatiliste inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivsete maovähi ja GEJ adenokartsinoomiga patsientidel, kuid vaatamata keemiaravile on haigete keskmine üldine elulemus [OS] alla 1 aasta. Maovähi/GEJ ja söögitoru adenokartsinoomide molekulaarsed profiilid on sarnased ning võrreldavad on ka kliinilised tulemused süsteemse kemoterapia kasutamisel kaugelearenenud staadiumis. Kuigi HER2-negatiivse maovähi ja GEJ adenokartsinoomi esimese rea raviks on uuritud erinevaid märklaud ravimeid, pole ükski neist oluliselt pikendanud elumust võrreldes kemoterapiaga.</p> <p>3. faasi uuringus ATTRACTION-2 näitas programmeeritud rakusurma (PD)-1 inhibiitor nivolumabi kasutamine paremat OS-i kui platseebo eelnevalt intensiivselt ravitud kaugelearenenud või retsidiveerunud mao- või GEJ vähi patsientidel. Lisaks oma otsesele tsütotoksilisele toimele, võib kemoterapia soodustada vähivastast immuunvastust, mille nivolumab läbi immunogeense rakusurma induktsiooni esile kutsub. PD-ligandi (L)1 ekspressioon vähirakkudel ja vähiga seotud immuunrakkudel (kombineeritud positiivne skoor [CPS]) on näidanud paremat seotust immuunkontrollpunkti inhibiitorite efektiivsusega kui vähiraku PD-L1 ekspressioon kaugelearenenud mao-/GEJ/söögitoru adenokartsinoomi puhul.</p> <p>3. faasi uuringus CheckMate 649 uuriti PD-1 inhibiitoril põhinevat ravi eelnevalt ravimata mao/GEJ/söögitoru adenokartsinoomiga patsientidel; taotluses on avaldatud tulemused, kus nivolumabi ja keemiaravi kombinatsiooni võrreldi ainult keemiaravi grupiga.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Eestis diagnoositakse Vähiregistri andmetel aastas umbes 370 maovähi esmasjuhtu.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>PK10: Pahaloomuliste kasvujate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3"></th> <th>Vanuserühmad kokku</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2018</td> <td>..Magu (C16)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>373</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>..Magu (C16)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>386</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>..Magu (C16)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>350</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | Vanuserühmad kokku | 2018 | ..Magu (C16) | Mehed ja naised | 373 | 2019 | ..Magu (C16) | Mehed ja naised | 386 | 2020 | ..Magu (C16) | Mehed ja naised | 350 |
| | | | Vanuserühmad kokku | | | | | | | | | | | | | | |
| 2018 | ..Magu (C16) | Mehed ja naised | 373 | | | | | | | | | | | | | | |
| 2019 | ..Magu (C16) | Mehed ja naised | 386 | | | | | | | | | | | | | | |
| 2020 | ..Magu (C16) | Mehed ja naised | 350 | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | Vanuserühmad kokku |
|------|-------------------|-----------------|--------------------|
| 2018 | ..Söögitoru (C15) | Mehed ja naised | 82 |
| 2019 | ..Söögitoru (C15) | Mehed ja naised | 106 |
| 2020 | ..Söögitoru (C15) | Mehed ja naised | 80 |

C15 Söögitruvähk (NB! Kõik alavormid!) Adenokartsinoome >30% mahust.

Suur osa, umbes 37%, esmasjuhtudest on juba esmasdiagnoosil kaugmetastaasidega (Vähiregister 2019.a. statistika: mehed 35,7% ja naised 38,8%⁵).

Tabel 7a. Esmasjuhtude jaotus vähipaikme ja leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2019, mehed (n, %)

| Paige | RHK-10 | Juhtude arv | Lokaalne (%) | Piirkondlike lümfisõlmede haaratus (%) | Naaberelundite haaratus (%) | Kaug-metastaasid (%) | Täpsustamata (%) |
|-------|--------|-------------|--------------|--|-----------------------------|----------------------|------------------|
| Magu | C16 | 196 | 16,8 | 17,3 | 13,3 | 35,7 | 16,8 |

Tabel 7b. Esmasjuhtude jaotus vähipaikme ja leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2019, naised (n, %)

| Paige | RHK-10 | Juhtude arv | Lokaalne (%) | Piirkondlike lümfisõlmede haaratus (%) | Naaberelundite haaratus (%) | Kaug-metastaasid (%) | Täpsustamata (%) |
|-------|--------|-------------|--------------|--|-----------------------------|----------------------|------------------|
| Magu | C16 | 188 | 22,3 | 14,9 | 9,0 | 38,8 | 14,9 |

Eesti Vähiregistri statistika⁵ kohaselt oli kaugmetastaasidega patsientide viie aasta suhteline vähielulemus Eestis 2015–2019 statistika alusel ainult 2%.

Tabel 10. Valitud paikmete ühe, viie ja kümne aasta suhteline vähielulemus (%) leviku järgi Eestis 2015–2019

| Paige | RHK-10 | Ühe aasta suhteline elulemus (%) | | | Viie aasta suhteline elulemus (%) | | |
|-------|--------|----------------------------------|---|------------------|-----------------------------------|---|------------------|
| | | Lokaalne | Naaberelundite või piirkondlike lümfisõlmede haaratus | Kaug-metastaasid | Lokaalne | Naaberelundite või piirkondlike lümfisõlmede haaratus | Kaug-metastaasid |
| Magu | C16 | 86 | 70 | 23 | 72 | 36 | 2 |

Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 5 , mille osakaal mao ja söögitoru adenokartsinoomiga haigete hulgas on ligikaudu 35%, eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.

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 Pügmeed-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).

Taotluse tõenduspõhisuse aluseks esitame järgnevad publikatsioonid:

1. Janjigian, Y.Y., et al., First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma

(CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, 2021. 398(10294): p. 27-40.

2. Shitara, K., et al., Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature, 2022. 603(7903): p. 942-948.
3. Liu, T., et al., First-line nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced gastric, gastroesophageal junction and esophageal adenocarcinoma: CheckMate 649 Chinese subgroup analysis. Int J Cancer, 2023. 152(4): p. 749-760.
4. Yoon J, et al. Recent Progress in Immunotherapy for Gastric Cancer. J Gastric Cancer. 2023 Jan;23(1):207-223.
5. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer: 2020-2021. Curr Opin Gastroenterol. 2021 Nov

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.A.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

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

Nivolumabi efektiivsust kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava kemoterapiaga hinnati uuringus CheckMate 649 kuhu kaasati täiskasvanud, kellel oli varem ravimata, mitteopereeritav, mitte-HER2-positiivne mao / GEJ / söögitoru adenokartsinoom, olenemata PD-ligandi (L)1 ekspresioonist.

Patsiendid randomiseeriti nivolumab (360 mg iga 3 nädala järel või 240 mg iga 2 nädala järel)- pluss-keemiaravi (XELOX iga 3 nädala järel või FOLFOX iga 2 nädala järel), nivolumab pluss ipilimumab ravile või keemiaravile. Nivolumab pluss keemiaravi ja keemiaravi esmased tulemusnäitajad olid OS või progressioonivaba elulemus (PFS) PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (CPS) ≥ 5 patsientidel, pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamise järgi. Ohutust hinnati kõigil patsientidel, kes said vähemalt ühe doosi määratud ravi.

2017. aasta märtsist kuni 2019. aasta aprillini randomiseeriti uuringusse 1581 patsienti.

Muud olulised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid mõõdetav (vähemalt üks paige) või hinnatav haigus vastavalt Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), versioon 1.1; ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1; piisav elundifunktsioon; ja kättesaadav värske või arhiveeritud kasvajaaproov PD-L1 hindamiseks. Lubatud olid patsiendid, kes olid eelnevalt saanud adjuvantset või neoadjuvantset keemiaravi, kiiritusravi ja/või kemoradioterapiat (manustatud vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist). Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli teadaolev HER2-positiivne staatus; ravimata kesknärvisüsteemi metastaasid; aktiivne, teadaolev või kahtlustatav autoimmuunhaigus; positiivne testitulemus B- või C-hepatiidi viiruse suhtes; ja positiivne testitulemus inimese immuunpuudulikkuse viiruse suhtes või teadaolev omandatud immuunpuudulikkuse sündroom.

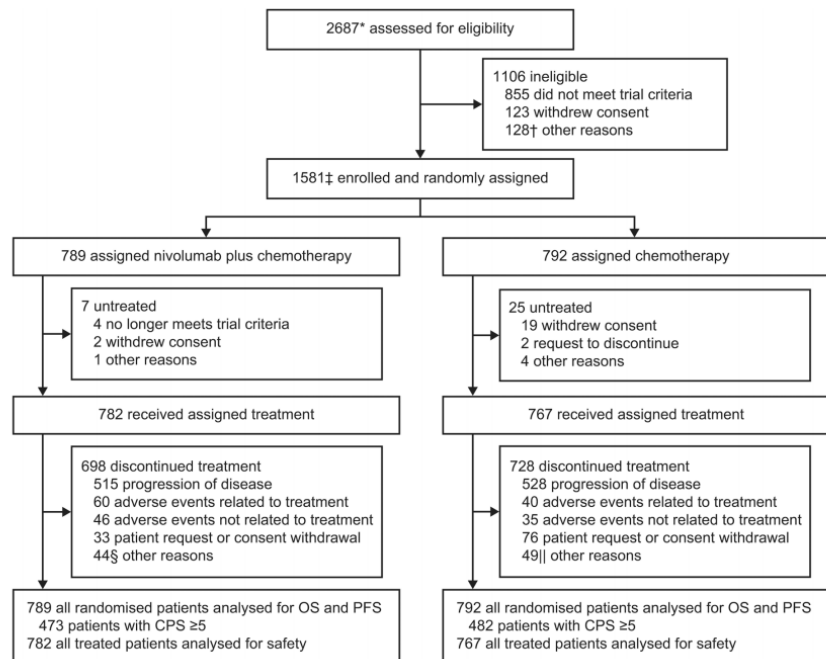
Registreerimise ajal muudeti esmane populatsioon patsientideks, kelle kasvajatel ekspresseerus PD-L1 CPS ≥ 5 põhinedes tulemustele CheckMate 032 mao- ja söögitoruvähi kohortil ning teistele avaldatud

| | |
|--|--|
| | <p>uuringute, mis viitasid, et PD-L1 CPS on seotud anti-PD-1 teraapia efektiivsusega tugevamalt kui kasvajakude PD-L1 ekspressioon.21–23 P atsiende registreerimist jätkati olenemata PD-L1 ekspressioonist. Patsiendid määrati juhuslikult nivolumab pluss keemiaravi (XELOX [kapetsitabiin ja oksaliplatiin] või FOLFOX [fluorouratsiil, leukovoriin ja oksaliplatiin]) või nivolumab + ipilimumab või ainult keemiaravi rühma suhtega 1:1:1 pärast nivolumabi ja keemiaravi grupi lisamist ning hiljem suhtega 1:1 pärast nivolumabi ja ipilimumabi grupi sulgemist. Esitame tulemusi patsientide kohta, kes olid randomiseeritud nivolumabi ja keemiaravi grupi võrreldes ainult keemiaraviga; nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooniravi võrreldes keemiaraviga tulemused on endiselt pimendatud ja need avaldatakse hiljem.</p> <p>Randomiseerimine viidi läbi interaktiivse (hääle/veebi) vastuse tehnoloogia abil ja stratifitseeriti vastavalt kasvajakude PD-L1 staatusele ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ või kindlaks määramata), piirkonnale (Aasia vs USA ja Kanada vs ülejäänud maailm), ECOG sooritusvõime skoorile (0 vs 1) ja kemoterapia skeemile (XELOX vs FOLFOX). Pärast informeeritud nõusoleku saamist registreeriti patsient ja määrati ravi ning toetaja/sponsori poolt koostati ravijagamise nimekiri. Veebipõhist registreerimissüsteemi rakendas kolmas osapool, tagades ravi määramise järjestuse varjatuse kuni ravi lõpuni. Uuring oli avatud, nii et uurijad ei olnud ravi suhtes pimedad.</p> <p>Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 5, mille osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%, eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.</p> |
| <p>4.2.A.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p> | <p>Patsientidele manustati nivolumabi (360 mg iga 3 nädala järel või 240 mg iga 2 nädala järel) pluss uurija valitud keemiaravi skeemi (XELOX [kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda päevas, päevadel 1–14 ja oksaliplatiini 130 mg/m², 1. päev iga 3 nädala järel] või FOLFOX [leukovoriin 400 mg/m², 1. päev, fluorouratsiil 400 mg/m², 1. päev ja 1200 mg/m², 1.–2. päev ja oksaliplatiin 85 mg/m², 1. päev, iga 2 nädala järel]) või ainult keemiaravi . Kõiki ravimeid manustati intravenoosselt, välja arvatud kapetsitabiin, mida manustati suukaudselt. Ravi jätkus kuni dokumenteeritud haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse, nõusoleku tühistamiseni või uuringu lõppemiseni. Nivolumabi manustati maksimaalselt 2 aastat. Keemiaravi viidi läbi vastavalt kohalikele standarditele. Lähtuvalt uurija otsusest lubati patsientidel nivolumabi pluss keemiaravi rühmas ravi jätkata ka pärast haiguse esialgset progresseerumist (vastavalt RECIST versioonile 1.1).</p> <p>Kasvajaid hinnati kompuuter- või magnetresonantsomograafia abil vastavalt RECIST versioonile 1.1, pimendatud sõltumatu keskse ülevaate (BICR) poolt algtasemel, iga 6 nädala järel alates 1. tsükli algusest 48 nädala jooksul ja seejärel iga 12 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>4.2.A.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p> | <p>Uurija valikul standardne kemoterapia kombinatsioon: XELOX [kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda päevas, päevadel 1–14 ja oksaliplatiini 130 mg/m², 1. päev iga 3 nädala järel] või FOLFOX [leukovoriin 400 mg/m², 1. päev, fluorouratsiil 400 mg/m², 1. päev ja 1200 mg/m², 1.–2. päev ja oksaliplatiin 85 mg/m², 1. päev, iga 2 nädala järel])</p> |
| <p>4.2.A.4 Uuringu pikkus</p> | <p>Ravi jätkus kuni dokumenteeritud haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse, nõusoleku tühistamiseni või uuringu lõppemiseni. Nivolumabi manustati maksimaalselt 2 aastat. Keemiaravi viidi läbi vastavalt kohalikele standarditele. Lähtuvalt uurija otsusest lubati patsientidel nivolumabi pluss keemiaravi rühmas ravi jätkata ka pärast haiguse esialgset progresseerumist (vastavalt RECIST versioonile 1.1). Kasvajaid hinnati kompuuter- või magnetresonantstomograafia abil vastavalt RECIST versioonile 1.1, pimendatud sõltumatu keskse ülevaate (BICR) poolt algtasemel, iga 6 nädala järel alates 1. tsükli algusest 48 nädala jooksul ja seejärel iga 12 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni.</p> |
| <p>4.2.A.5 Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p> | <p>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad nivolumab pluss kemoterapia versus kemoterapia võrdluses olid OS (aeg randomiseerimisest surmani) ning PFS (aeg randomiseerimisest esimese dokumenteeritud tuumori progressiooni või surmani), mida hinnati patsientidel, kellel PD-L1 CPS ≥ 5. Hierarhiliselt testitud sekundaarsed tulemusnäitajad olid OS patsientidel, kellel PD-L1 CPS ≥ 1 ja kõikidel randomiseeritud patsientidel. Täiendavad teisesed tulemusnäitajad, mida ametlikult ei testitud, olid PFS (BICR) ja ORR erineva PD-L1 CPS-ga patsientidel ja kõikidel randomiseeritud patsientidel. Peamised eelnevalt kindlaksmääratud uurimuslikud tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (BICR), olulised elulemusmäärad, tõhusust potentsiaalselt ennustavad biomarkerid, terviseiga seotud elukvaliteet (HRQoL) ning ohutus ja talutavus. Kõik randomiseeritud patsiendid hõlmasid kõiki uuringusse kaasatud patsiente, kes randomiseeriti samaaegselt saama nivolumabi pluss keemiaravi või ainult keemiaravi. Patsiendid, kelle PD-L1 CPS oli ≥ 5, hõlmasid kõiki randomiseeritud patsiente, kelle kasvajakud ekspresseerisid PD-L1 CPS ≥ 5. Objektivset ravivastust hinnati kõigil randomiseeritud patsientidel, kellel oli algselt vähemalt üks haiguskolle. Ohutusanalüüs viidi läbi kõigil ravitud patsientidel, mis hõlmas kõiki randomiseeritud patsiente, kes said uuringu ajal vähemalt ühe annuse uuringuravi. FACT-Ga analüüs viidi läbi patsientidel, kelle PD-L1 CPS oli ≥ 5, ja kõigil randomiseeritud patsientidel, keda oli hinnatud algselt (1. päev, hindamine enne ravi manustamist esimese annuse päeval) ja vähemalt üks hilisem hindamine ravi ajal. Lisateavet HRQoL kohta on välja toodud Lisas. Aeg sümptomite halvenemiseni (TTSD) analüüs viidi läbi patsientidel, kelle PD-L1 CPS oli ≥ 5, ja kõigil randomiseeritud patsientidel, Biomarkeri analüüs viidi läbi kõigil randomiseeritud patsientidel, kellel olid kättesaadavad biomarkeri andmed (nt kasvajakude PD-L1 ekspressioon ja muud analüüsid).</p> |

4.2.A.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Alates märtsist 2017 kuni aprillini 2019 analüüsiti 2687 patsiendi sobivust uuringuks 175 keskuses 29 riigis. Neist 1581 patsienti randomiseeriti saama kas nivolumabi kombinatsioonis keemiaraviga (789 patsienti) või ainult keemiaravi (792 patsienti); 1549 patsienti said ühe või mitu määratud ravi annust (nivolumab pluss keemiaravi, 782 patsienti; keemiaravi, 767 patsienti; vt joonis 1).



OS-i jälgimise mediaan (aeg viimase patsiendi randomiseerimisest kuni viimase teadaoleva elu- või surmakuupäevani) oli nivolumabi pluss keemiaravi rühmas 13,1 kuud (IQR, 6,7–19,1) ja 11,1 kuud. (5,8–16,1) keemiaravi rühmas. Kokku katkestas ravi nivolumabi pluss keemiaravi rühmas 698 ja keemiaravi rühmas 728 patsienti; kõige levinum ravi katkestamise põhjus mõlemas rühmas oli haiguse progresseerumine (vastavalt 515 patsienti [66%] ja 528 patsienti [69%]; joonis 1).

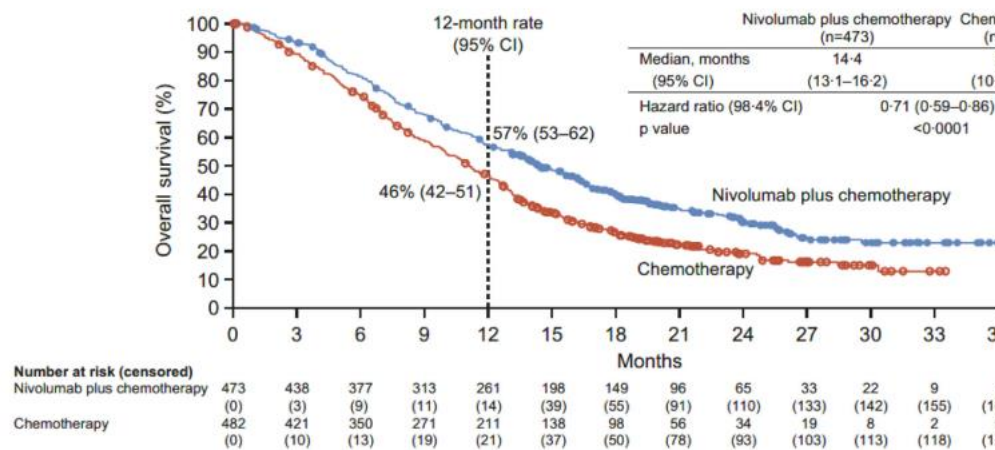
Algnäitajad olid esmase populatsiooni (PD-L1 CPS ≥ 5) patsientide ravirühmade vahel tasakaalus (tabel 1). Kokku 473 (60%) 789 patsiendist nivolumab pluss keemiaravi rühmas ja 482 (61%) 792 patsiendist keemiaravi rühmas olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS ≥ 5 . Enamik patsiente olid mitte Aasia päritolu (1206 [76%] 1581-st) ja enamikul oli maovähk (1110 [70%] 1581-st), samas kui 260-l (16%) oli GEJ vähk ja 211 (13%) söögitoru adenokartsinoom.

Mõlemad esmased tulemusnäitajad saavutati. Jälgimisperioodi (viimase patsiendi randomiseerimisest kuni andmete lõpetamiseni [27. mai 2020]) järel näitas nivolumab kombinatsioonis keemiaraviga paremat OS-i koos surmariski vähenemisega 29% võrreldes ainult keemiaraviga (HR 0,71 [98,4% CI 0,59–0,86]; $p < 0,0001$) ja 3,3 kuu võrra paranenud mediaanset OS-i (14,4 kuud [95% CI 13,1)–16,2] vs 11,1 kuud [vastavalt 10,0–12,1]) patsientidel, kelle PD-L1 CPS on ≥ 5 (joonis 2A). 12 kuud hiljem elus olevate patsientide osakaal oli

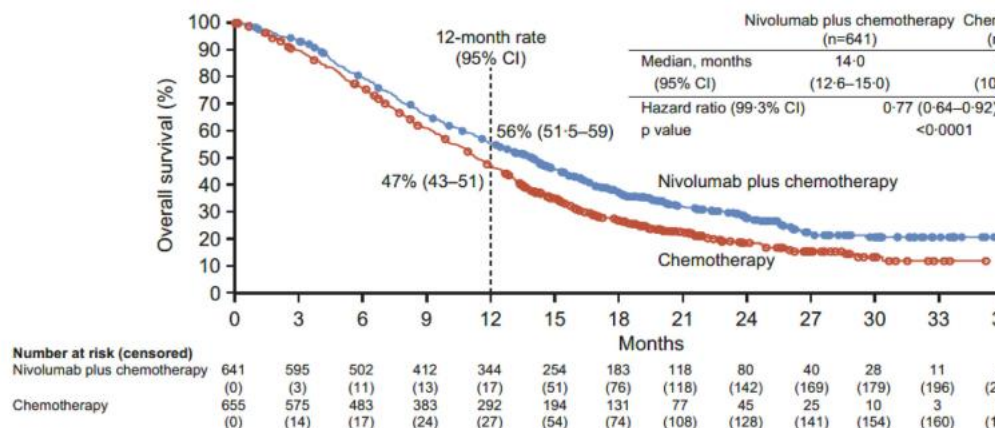
arvuliselt suurem nivolumab pluss keemiaravi kombinatsiooni korral (57% [95% CI 53–62]) kui ainult keemiaravi saanud patsientidel (46% [95% CI 42–51]). Nivolumab pluss keemiaravi andis ka parema PFS-i patsientidel, kelle PD-L1 CPS ≥ 5 , vähendades progresseerumise või surma riski 32% võrreldes keemiaraviga (HR 0,68 [98% CI 0,56–0,81]; $p < 0,0001$) (joonis 3A). Mediaan PFS oli 7,7 kuud (95% CI 7,0–9,2) nivolumabi pluss keemiaravi korral ja 6,05 kuud (5,6–6,9) keemiaravi korral. 12-kuuline PFS-i hinnang oli 36% (95% CI 32–41) nivolumabi pluss keemiaravi korral ja 22% (95% CI 18–26) keemiaravi korral.

Lisaks põhipopulatsioonile näitas nivolumab kombinatsioonis keemiaraviga PD-L1 CPS ≥ 1 patsientide ja kõigi randomiseeritud patsientide OS olulist paranemist võrreldes ainult keemiaraviga (HR 0,77 [99,3% CI 0,64–0,92]). $p < 0,0001$ ja 0,80 [0,68–0,94], $p = 0,0002$) (vt joonis 2B–C).

A PD-L1 CPS ≥ 5



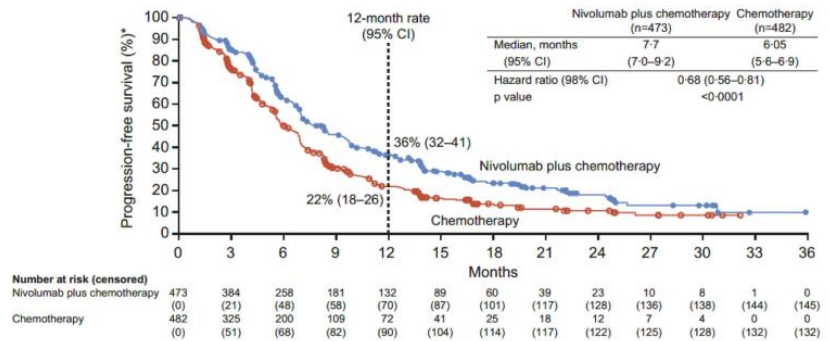
B PD-L1 CPS ≥ 1



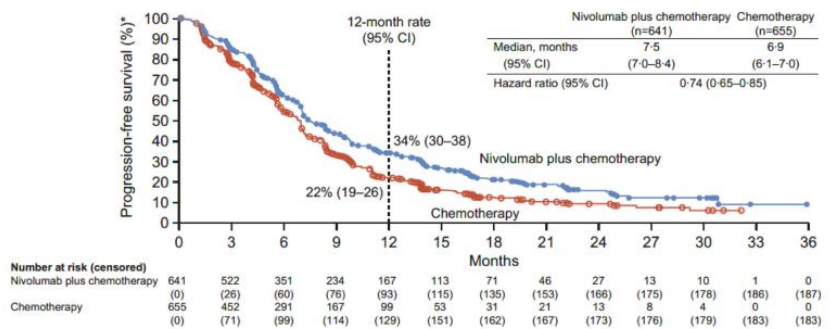
Stratifitseerimata HR-id OS-i puhul nivolumab pluss kemoterapia võrreldes keemiaraviga patsientidel, kelle PD-L1 CPS < 1 ja < 5 , olid vastavalt 0,92 (95% CI 0,70–1,23) ja 0,94 (0,78–1,11); PFS-i stratifitseerimata HR-id olid vastavalt 0,93 (0,69–1,26) ja 0,93 (0,76–

1,12) (lisa p 11). OS interaktsioonianalüüs PD-L1 CPS piirväärtuste järgi näitas olulist interaktsiooni PD-L1 CPS-ga 5 ($p=0\cdot0107$), kuid mitte 1-ga ($p=0\cdot2041$) (lisa p 11).

A PD-L1 CPS ≥ 5



B PD-L1 CPS ≥ 1



OS-i HR-id olid paremad nivolumab pluss kemoterapia grupis võrreldes keemiaraviga mitmes eelnevalt määratud alarühmas patsientidel, kelle PD-L1 CPS oli ≥ 5 , ja kõigil randomiseeritud patsientidel (lisa p 12 ja 13). Stratifitseerimata OS-i HR kõrge MSI-ga ja mikrosatelliidi stabiilsete kasvajatega patsientidel oli nivolumab pluss keemiaravi puhul 0,33 (95% CI 0,12–0,87) ja ainult keemiaraviga 0,73 (0,62–0,85) patsientidel, kelle PD-L1 CPS oli ≥ 5 ja 0,37 (0,16–0,87) ja 0,80 (0,71–0,91) kõigil randomiseeritud patsientidel. Post-hoc interaktsioonianalüüsid ei näidanud enamiku algsete demograafiliste ja haiguse tunnuste alarühmade puhul kindlat mõju OS-ile.

CheckMate 649 vastas nii esmastele tulemusnäitajatele kui ka kõigile ametlikult testitud teisestele tulemusnäitajatele. See on esimene ülemaailmne uuring, mis näitas paremat OS-i randomiseeritud kontrollitud uuringus, mille mediaan OS ületas 1 aasta esimese rea patsientidel, kellel on mitte-HER2-positiivne mao/GEJ/söögitoru adenokartsinoom, kus ravivõimalused on piiratud ning viimastel aastatel ei ole tehtud ka edusamme. Rohkem kui 1580 randomiseeritud patsiendi hulgas näitas nivolumab pluss keemiaravi märkimisväärset ja kliiniliselt olulist OS-i paranemist patsientidel, kelle PD-L1 CPS ≥ 5 ja ≥ 1 , samuti kõikidel randomiseeritud patsientidel. Nendes populatsioonides täheldati ka PFS-i pikenemist, sealhulgas statistiliselt

testituna patsientidel, kelle PD-L1 CPS oli ≥ 5 .

Objektiivse ravivastusega patsientide osakaal oli arvuliselt suurem koos täieliku ja püsivama ravivastusega nivolumab pluss kemoterapiaga võrreldes keemiaraviga PD-L1 CPS ≥ 5 patsientidel ja kõigil randomiseeritud patsientidel. Arvuliselt kõrgemad 12-kuulised OS-i ja PFS-i hinnangud võrreldes keemiaraviga koos pidevalt lahus püsivate Kaplan-Meieri kõveratega viitavad samuti nivolumab pluss keemiaravi püsivale kasule nendes populatsioonides.

Efektiivsuse tulemused näitavad olulist elulemuse eelist nivolumab pluss keemiaravi kasutamisel iga statistilise hierarhilise testiga eelnevalt kindlaks määratud tulemusnäitaja puhul (PD-L1 CPS ≥ 5 ja ≥ 1 ning kõik randomiseeritud patsiendid). Suhteliselt suur osakaal patsiente, kelle kasvaja ekspresseerivad PD-L1 CPS ≥ 5 kogu uuringupopulatsioonis, mõjutab PD-L1 CPS ≥ 1 patsientide ja kõigi randomiseeritud patsientide puhul täheldatud kasu suurust. Uurimuslikus analüüsis olid PD-L1 CPS < 1 ja < 5 patsientide puhul nivolumab pluss kemoterapiaga võrreldes keemiaraviga OS-i stratifitseerimata HR-id kõrgemad kui kõigil randomiseeritud patsientidel. Täheldatud HR-id viitavad OS-i ja PFS-i paranemisele kõrgemate PD-L1 CPS-i piirväärtustega ning PD-L1 CPS-i märkimisväärset seost OS-iga tasemeni 5, kuid mitte 1. Siiski täheldati kõrgemat objektiivset ravivastust nivolumab pluss keemiaravi rühmas võrreldes keemiaraviga erinevate PD-L1 CPS-i piirväärtuste juures, sealhulgas CPS < 1 ja < 5 , koos võimaliku hilinenud raviefektiga, mida sageli täheldatakse immuno-onkoloogilise ravi korral, viidates sellele, et ellujäämise kasu võib nendel patsientidel veelgi pikeneda hilisema jälgimise ajal.

CheckMate 649 uuringusse hõlmati patsiendid sõltumata PD-L1 CPS ekspressioonist ja see on siiani kõige robustsem andmestik CPS-i levimuse näitamiseks, kus on kasutatud valideeritud analüüsi kaugelearenenud mao-, GEJ- või söögitoru adenokartsinoomi korral. Uuringu muutmise ajal eeldati PD-L1 CPS ≥ 5 esinemissageduseks 35%, tuginedes piiratud hulgale kättesaadavatele andmetele selle haiguseisundi kohta. Siinses suures randomiseeritud kontrollitud uuringus näidatud PD-L1 CPS levimus ≥ 5 (60% kõigist randomiseeritud patsientidest) oli arvuliselt kõrgem kui varasemates mao-, GEJ- või söögitoru adenokartsinoomi uuringutes (17–50%). Selline varieeruvus PD-L1 CPS ≥ 5 levimuses võib olla tingitud mitmetest tegurist, sealhulgas kasvaja heterogeensusest, patsientide populatsiooni erinevustest ja meetodikast. Tulevikus on vaja uusi uuringuid, et mõista testide analüütilist vastavust ning PD-L1 CPS ekspressiooni levimust mõjutavaid faktoreid mao/söögitoru adenokartsinoomi puhul.

| | |
|--|--|
| | |
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p> | <p>Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid RECIST 1.1 alusel määratletud ja BICR käigus kinnitatud progressioonivaba elulemus PFS, ORR ja DOR.</p> |
| <p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p> | <p>Primaarses populatsioonis saavutas objektiivse ravivastuse 226 (60% [95% CI 55–65]) patsienti 378-st nivolumab pluss keemiaravi rühmas ja 177 (45% [40–50]) 391 patsiendist keemiaravi rühmas (BICR). Täieliku ravivastusega patsientide osakaal oli vastavalt 12% ja 7% ning ravivastuse keskmine kestus oli 9,5 kuud (95% CI 8,0–11,4) versus 7,0 kuud (5,7–7,9) (lisa p 6 ja 15). Kõikidel randomiseeritud patsientidel täheldati sarnaseid tulemusi (lisa p 6 ja 15). PD-L1 CPS <1 ja <5 patsientide osakaal, kes saavutasid objektiivse ravivastuse, oli 51% (47 patsienti 93-st) ja 55% (121 patsienti 219-st) nivolumab pluss keemiaravi rühmas ning 41% (35 patsienti 85-st) ja 46% (97 patsienti 209-st) keemiaravi rühmas.</p> <p>Kõigist randomiseeritud patsientidest said 297 (38%) 789 patsiendist nivolumab pluss keemiaravi rühmas ja 326 (41%) 792 patsiendist keemiaravi rühmas vähemalt ühte järgnevat ravi kaugelearenenud mao/GEJ/söögitoru adenokartsinoomi raviks. Kõige tavalisem järgnev ravi mõlemas rühmas oli süsteemne vähivastane ravi (vastavalt 268 [34%] 789-st ja 311 [39%] 792 patsiendist); Järgnevat immunravi said vastavalt 12 (2%) ja 64 (8%) patsienti.</p> <p>Kõigi ravitud patsientide puhul oli keskmine ravi kestus (IQR) 6,8 kuud (3,7–13,3) nivolumab pluss keemiaraviga ja 4,9 kuud (2,5–8,4) keemiaraviga (Lisa p 8). Kõige tavalisemad TRAE-d olid mõlemas rühmas iiveldus, kõhulahtisus ja perifeerne neuropaatia (tabel 2). 3.–4. astme TRAE-d esinesid vastavalt 462-l 782-st (59%) ja 341-l 767-st (44%) patsiendist ning mistahes raskusastmega kõrvaltoimetest, mis viisid ravi katkestamiseni, teatati 284 (36%) patsiendil nivolumabi pluss keemiaravi grupis ja 181 (24%) patsiendil ainult keemiaravi grupis (tabel 2). Mistahes raskusastmega tõsistest TRAE-dest teatati 172-l (22%) 782-st nivolumabi pluss keemiaravi saanud patsiendist (3.–4. raskusaste, 131 patsienti [17%], neli 5. astme sündmust) ja 93-l (12%) 767-st keemiaraviga ravitud patsiendist (3.–4. raskusaste, 77 patsienti [10%], 5. astme juhtumeid ei olnud). Raviga seotud surmajuhtumeid registreeriti 16 (2%) nivolumab pluss keemiaravi rühmas ja 4 (<1%) keemiaravi rühmas (tabel 2). Nivolumab pluss keemiaravi rühma 16 surmajuhtumist neli olid seotud nivolumabiga, viis nivolumabi pluss keemiaraviga ja seitse keemiaraviga (lisa p 9). Ravimi manustamise edasi lükkamist mis tahes raskusastmega TRAE-de tõttu täheldati vastavalt 524-l 782-st (67%) ja 447-l 767-st (58%) patsiendil nivolumabi pluss keemiaravi ja keemiaravi rühmas.</p> <p>Kemoterapia annuste muutused olid rühmade lõikes võrreldavad (lisa p 8). Enamik potentsiaalse immunoloogilise etioloogiaga TRAE-sid olid 1. või 2. astmega; 3.–4. astme sündmusi esines <5% patsientid</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>PD-L1 CPS ≥ 5 ja kõikide randomiseeritud patsientide osakaal, kes täitsid FACT-Ga küsimustiku, oli $\geq 90\%$ uuringu alguses ja $\geq 80\%$ enamikul järgnevatel hindamistel, millele reageeris vähemalt kümme patsienti (kuni 109. nädalani). Algtaseme FACT-Ga üldskoorid olid sarnased nivolumabi pluss keemiaravi ja keemiaravi rühma patsientidel, kelle PD-L1 CPS oli ≥ 5 (vastavalt 127,6 [standardhälve, 27,4] ja 127,6 [26,4]) ja kõikidel randomiseeritud patsientidel (vastavalt 126,6 [28,3] ja 126,8 [26,8]), kusjuures FACT-Ga üldskoor paranes kõikidel ravieagsetel hindamistel võrreldes algtasemega. Patsientidel, kelle PD-L1 CPS oli ≥ 5 ja kõigil randomiseeritud patsientidel, näitas vähimruutude keskmine erinevus ravirühmade vahel paremat tulemust nivolumabi pluss keemiaravi korral võrreldes ainult keemiaraviga (ajapunktidel, kus igas rühmas oli ≥ 50 patsienti). See oli aga väiksem kui minimaalselt oluline erinevus 15,1 punkti . Nivolumab pluss keemiaravi rühma patsientidel oli ravi ajal vähenenud sümptomite halvenemise risk võrreldes keemiaravi rühmaga (patsiendid, kellel oli PD-L1 CPS ≥ 5, HR 0,64 [95% CI 0,49–0,83] ja kõik randomiseeritud patsiendid, HR 0,77 [0,63–0,95])</p> |
|--|---|

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

| | |
|--|--------------------------------|
| 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta | |
| 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus | |
| Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus | Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus |

Väga sage ($\geq 1/10$)

Summary of treatment-related adverse events in all treated patients

| | Nivolumab plus chemotherapy (n=782)* | | | | Chemotherapy (n=767)* | | | |
|--|--------------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------------------|-----------|---------|---------|
| | Grade 1-2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5† | Grade 1-2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| All events | 272 (35%) | 358 (46%) | 104 (13%) | 4 (<1%) | 338 (44%) | 285 (37%) | 56 (7%) | 0 |
| Serious events | 37 (5%) | 97 (12%) | 34 (4%) | 4 (<1%) | 16 (2%) | 63 (8%) | 14 (2%) | 0 |
| Events leading to discontinuation | 148 (19%) | 109 (14%) | 23 (3%) | 4 (<1%) | 114 (15%) | 58 (8%) | 9 (1%) | 0 |
| Events leading to death ‡ | | 16§ (2%) | | | 4 (<1%) | | | |
| Any-grade events in 10% or more of treated patients in either group | | | | | | | | |
| Nausea | 303 (39%) | 20 (3%) | 0 | 0 | 273 (36%) | 19 (2%) | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 218 (28%) | 33 (4%) | 2 (<1%) | 0 | 182 (24%) | 23 (3%) | 1 (<1%) | 0 |
| Peripheral neuropathy | 190 (24%) | 29 (4%) | 2 (<1%) | 0 | 168 (22%) | 22 (3%) | 0 | 0 |
| Vomiting | 178 (23%) | 17 (2%) | 0 | 0 | 142 (19%) | 24 (3%) | 0 | 0 |
| Fatigue | 172 (22%) | 30 (4%) | 0 | 0 | 156 (20%) | 16 (2%) | 1 (<1%) | 0 |
| Anaemia | 156 (20%) | 44 (6%) | 3 (<1%) | 0 | 150 (20%) | 20 (3%) | 1 (<1%) | 0 |
| Decreased appetite | 143 (18%) | 14 (2%) | 0 | 0 | 126 (16%) | 12 (2%) | 1 (<1%) | 0 |
| Thrombocytopenia | 138 (18%) | 15 (2%) | 4 (<1%) | 0 | 132 (17%) | 12 (2%) | 1 (<1%) | 0 |
| Platelet count decreased | 136 (17%) | 17 (2%) | 3 (<1%) | 0 | 96 (13%) | 15 (2%) | 4 (<1%) | 0 |
| Peripheral sensory neuropathy | 121 (15%) | 16 (2%) | 0 | 0 | 105 (14%) | 14 (2%) | 0 | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 110 (14%) | 12 (2%) | 0 | 0 | 64 (8%) | 5 (<1%) | 0 | 0 |
| White blood cell count decreased | 89 (11%) | 20 (3%) | 3 (<1%) | 0 | 64 (8%) | 12 (2%) | 1 (<1%) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 83 (11%) | 6 (<1%) | 0 | 0 | 45 (6%) | 5 (<1%) | 0 | 0 |
| Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome | 83 (11%) | 11 (1%) | 0 | 0 | 75 (10%) | 6 (<1%) | 0 | 0 |
| Neutrophil count decreased | 75 (10%) | 60 (8%) | 23 (3%) | 0 | 51 (7%) | 50 (7%) | 17 (2%) | 0 |
| Neutropenia | 73 (9%) | 87 (11%) | 31 (4%) | 0 | 88 (11%) | 70 (9%) | 23 (3%) | 0 |
| Asthenia | 66 (8%) | 7 (<1%) | 0 | 0 | 71 (9%) | 9 (1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Lipase increased | 44 (6%) | 34 (4%) | 11 (1%) | 0 | 18 (2%) | 14 (2%) | 2 (<1%) | 0 |

Data are n (%).

Nivolumabi ohutust kombinatsioonis kemoterapiaga on hinnatud kliinilistes uuringutes 4258 1 erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil, kes said Nivolumabi annuses 200 mg, 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedamad kõrvaltoimed iiveldus (52%), aneemia (51%), kõhulahtisus (36%), väsimus (35%), neutropeenia (31%), kõhukinnisus (31%), oksendamine (30%), vähenenud söögiisu (28%) ja alopeetsia (26%). 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli NSCLC patsientidel Nivolumabi kombinatsioonravi puhul 67% ja ainult kemoterapia puhul 66%, HNSCC patsientidel Nivolumabi kombinatsioonravi puhul 85% ja kemoterapia pluss tsetuksimabi puhul 84%, söögitoru kartsinoomiga patsientidel Nivolumabi kombinatsioonravi puhul 86% ja ainult kemoterapia puhul 83%, TNBC-ga patsientidel Nivolumabi kombinatsioonravi puhul 80% ja ainult kemoterapia puhul 77%, emakakaelavähiga patsientidel Nivolumabi kombinatsioonravi puhul 82% ja kemoterapia (koos bevatsizumabiga või ilma) puhul 75% ning maovähiga patsientidel Nivolumabi kombinatsioonravi (kemoterapia koos trastuzumabiga või ilma) puhul 75% ja kemoterapia koos trastuzumabiga või ilma puhul 79%.

Nivolumab pluss keemiaravi ohutusprofiil oli sarnane nende ravimite teadaolevate ohutusprofiilidega ja uusi ohutussignaale ei tuvastatud. 11,17,28–30 Keemiaravi kestus oli ravirühmades sarnane, kui võrrelda sama keemiaravi, mis viitab sellele, et nivolumabi lisamine ei mõjutanud negatiivselt keemiaravi manustamist. Raviga seotud surmajuhtumid olid sagedasemad nivolumab pluss keemiaravi rühmas võrreldes ainult keemiaraviga. Sellegi poolest seitse

| | |
|---|--|
| | <p>surmajuhumit 16-st nivolumab pluss keemiaravi rühmas olid seotud ainult keemiaraviga ja raviga seotud surmajuhumite üldine osakaal oli madal (2%), mis on sarnane teiste esmavaliku PD-1 inhibiitorite-keemiaravi raviskeemide puhul mao/GEJ adenokartsinoomi korral. 16,28 Vaatamata sagedasematele 3.–4. astme TRAE-dele ja sündmustele, mis viisid nivolumab pluss keemiaravi katkestamiseni, võrreldes keemiaraviga, esines potentsiaalse immunoloogilise etioloogiaga 3.–4. astme TRAE-sid $\leq 5\%$ patsientidest ja üldine ohutusprofiil oli vastuvõetav. Nivolumab pluss keemiaravi kasutamisel ilmnes HRQoL paranemise suund, kuigi see ei olnud eelnevalt kindlaksmääratud läve järgi kliiniliselt oluline, ning ravi ajal vähenes TTSD risk, mis viitab sellele, et nivolumabi lisamine säilitab HRQoL-i. Vastuvõetav ohutusprofiil koos OS olulise paranemisega koos PFS-i kasu, paranenud ja püsivate objektiivsete ravivastuste ning säilinud HRQoL-iga näitavad nivolumab pluss keemiaravi soodsat kasu-riski profiili.</p> <p>*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis, ei pruugi täielikult tuleneda ainult Nivolumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.</p> |
| Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) | Vt eelnevat lõiku. |
| Rasked kõrvaltoimed | Kooskõlas uuringupublikatsiooni tooduga oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus Nivolumab kombinatsioonravi grupis 59% ja kemoteraapia grupis 44%. Tõsiseid raviga seostatud kõrvaltoimeid oli Nivolumab kombinatsioonravi grupis 17% ja kemoteraapia grupis 12%. |
| Võimalikud tüsistused | |
| <p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise 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.</i></p> | |
| <p>Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), 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.</p> <p>Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raskuse põhjal tuleb Nivolumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone, kas 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.</p> <p>Nivolumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.</p> <p>Ravi Nivolumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud</p> | |

3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral ⁵.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

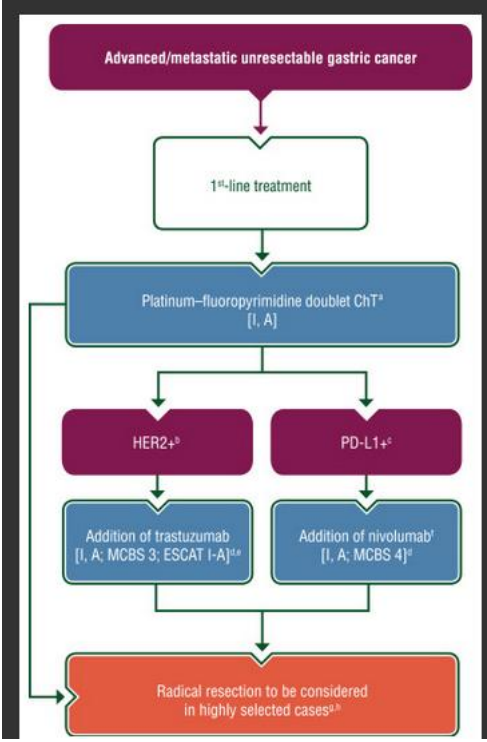
Pole kohaldatav.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

| 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> |
|---|--|--|
| 1. Tervishoiuteenused (ravimiteenused) | 323R Mao- ja söögitoruvähi kemoteraapiakuur. | |
| 2. | | |

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 tõenduspõhisuse tase |
|-----------------|--------------------------------------|--|---|
| | | <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> | |
| 1.ESMO | 2023 v1.2 oktoober 2023 ⁷ | ESMO maovähi juhised 2022 :[1]  | registreeritud patsiendipopulatsiooni PD-L1 CPS≥1: [I,A; MCBS 3!] Arvutades ESMO meetoodika kohaselt MCBS skoori taotletud patsiendipopulatsioonile PD-L1 CPS≥5 saame väärtuseks 4 |

| | | | |
|--------|---------------------|---|--|
| | | See ravijuhis kajastab Nivolumab soovitus registreeritud patsiendipopulatsioonil PD-L1 CPS \geq 1 ja ei too eraldi välja taotletavat kitsendatud patsiendipopulatsiooni PD-L1 CPS \geq 5. | |
| 2.NCCN | 2.2023 ⁶ | NCCN maovähi juhised 2023.2 on koostatud ja avaldatud augustis 2023.a. | |

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhinevusest 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.

Kaugmetastaasidega maovähi patsientide elulemus on äärmiselt madal. Eesti Vähiregistri statistika⁵ kohaselt oli kaugmetastaasidega patsientide viie aasta suhteline vähielulemus Eestis 2015–2019 statistika alusel ainult 2%.

Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi kombinatsioonis keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5

Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 5 , mille osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%, eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.

ESMO living guideline v1.2 seisuga oktoober 2023⁷ sisaldab immuunravi HER2-negatiivse mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi 1.ravirea ravialgoritmis kõrgelt hinnatud kliinilise kasu skaalaga

See ravijuhis kajastab Nivolumab soovitus registreeritud patsiendipopulatsioonil PD-L1 CPS \geq 1 ja ei too eraldi välja taotletavat kitsendatud patsiendipopulatsiooni PD-L1 CPS \geq 5. **Arvutades ESMO meetoodika kohaselt MCBS skoori taotletud patsiendipopulatsioonile PD-L1 CPS \geq 5 saame väärtuseks 4** (3,3 kuu võrra paranenud mediaanset OS-i (14,4 kuud [95% CI 13,1) –16,2] vs 11,1 kuud [vastavalt 10,0–12,1]) patsientidel, kelle PD-L1 CPS on ≥ 5

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.

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.

Soovitav annus on 360 mg nivolumabi intravenoosselt 30 minuti jooksul kombinatsioonis fluoropürimidiini- või platinapõhise kemoterapiaga iga 3 nädala või 240 mg nivolumabi intravenoosselt 30 minuti jooksul kombinatsioonis fluoropürimidiini- või platinapõhise kemoterapiaga iga 2 nädala järel. Eelistatud on 3 nädala intervalliga raviplaani.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

| | |
|---|---|
| <p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p> | <p>Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis</p> |
| <p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p> | |
| <p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p> | <p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid.</p> |
| <p>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></p> | <p>Konkreetsed juhiseid ei ole.</p> |
| <p>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></p> | |
| <p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid. Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p> | |
| <p>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></p> | |
| <p>Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.</p> | |

| 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis | |
|---|--|
| 8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud? | Ravikogemus nivolumabiga on Eestis olemas mitmel muul näidustusel. |
| 8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse | Pole kohaldatav |
| 8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes | Pole kohaldatav |
| 8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused | Pole kohaldatav |
| 8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud | Pole kohaldatav |
| 8.6 Ravi tulemused Eestis | Pole kohaldatav |

| 9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes | |
|--|---|
| 9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta | <p>Nivolumabi manustatakse 360 mg iga 3 nädala järel või 240 mg iga 2 nädala järel, 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.</p> <p>Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks</p> |

| 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 | 31 | Mediaan ravi kestus Nivolumab grupis oli 6,7 kuud (9,7 kolmenädalast ravitsükli) ² . | Eeldame lihtsustatud eelarvemõju arvutamisel, et kõik patsiendid alustavad 1. Jaanuar. Tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja esimesel aastal on eeldatavad kulud umbes poole väiksemad. Arvutustehe 9.2.2. * 9.2.3. 39*9,7=378 |
| 2. aasta | 31 | Sama | Sama |
| 3. aasta | 31 | Sama | Sama |
| 4. aasta | 31 | Sama | Sama |
| 9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i> | | | |
| Aastas saab esmasdiagnoosi umbes 370 maovähi patsienti, kellest 37% on metastaatilised. $370*37\%=137$ | | | |
| Umbes 30% söögitoru ühenduskoha ja 15% mao vähkidest on HER2 positiivsed (hinnanguline keskmine 20%). $137*(1-20\%)=110$ | | | |
| Hinnanguliselt on 80% kauglearenenud maovähiga patsientidest esimeses raviliinis ECOG staadiumitega 0-1. $110*80\%=88$ | | | |
| PD-L1 CPS ≥ 5 osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35% ² . $88*35\%=31$ | | | |
| 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i> | | | |
| 9.4.1 Raviastutuse nimi | 9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes | 9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes | |
| <i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i> | <i>Onkoloogia</i> | ligikaudu 50% Eesti maovähi haigetest | |
| <i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i> | <i>Onkoloogia</i> | ligikaudu 30% Eesti maovähi haigetest | |
| <i>Sihtasutus Tartu Ülikooli</i> | <i>Onkoloogia</i> | ligikaudu 20% Eesti maovähi | |

| | |
|-----------|-----------------------------------|
| Kliinikum | haigetest pole ette prognoositav. |
|-----------|-----------------------------------|

| 10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele | |
|--|--|
| 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> | Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 |
| 10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i> | Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 |
| 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 ole kohaldatav. |
| 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? | Ei ole tegu uute ravijuhtudega. |
| 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.</i> <i>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 |

| | |
|---|--|
| <p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (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></p> | Ei |
| <p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p> | Ei ole kohaldatav. |
| <p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p> | Me ei ole täna võimelised seda arvutama. |

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehnikoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilooahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna kohta palun pöörduda ravimi müügiloo hoidja esindaja poole:

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloo hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

| 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> |
|---|----------------------------------|--|
| Näidustuse eeldatav registreerimine toimub 2023.a. lõpuks ja teiste asutuste hinnangud ei ole veel kättesaadavad. | | |
| | | |
| | | |

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.
Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 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;
2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;
3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Ei ole kohaldatav

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

| 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused | |
|--|--|
| 12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>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.</i> | Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid 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> | Ebatõenäoline. Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine. Ravimi kasutamine haiguse progressiooni ja/või patsiendi üldseisundi halvenemisel ei ole näidustatud. |
| 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> | Ei ole kohaldatav. |
| 12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine | Ei |
| 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> | |
| | |

| 13. Kasutatud kirjandus |
|---|
| <p><i>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 paberkandjal koopiad.</i></p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Ravimi Keytruda (Nivolumab) kinnitatud tooteinfo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf 2. Rha SY, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Oct 19:S1470-2045(23)00515-6. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Online ahead of print. https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00515-6/fulltext |

3. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04Pahaloomulis edKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/
4. Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne taotletud näidustusele.
Veel pole kättesaadav, oodatavalt detsember 2023.
5. Lordick, F., et al., *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2022. **33**(10): p. 1005-1020
6. NCCN ravijuhis
2023.2. (29. august 2023) Gastric Cancer.
www.nccn.org
7. ESMO ravijuhis v1.2 oktoober 2023
To cite this living guideline, please include the original Clinical Practice Guideline citation "Ann Oncol 2022;33(10):1005-1020" and this online publication, including date and version number: "ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.2 October 2023"

This living guideline was prepared by F Lordick, L Candia Montero, L Castelo-Branco, G Pentheroudakis, C Sessa and E Smyth, on behalf of the Clinical Practice Guideline author group.
<https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline>
8. <https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/her2-in-gastric-cancer#:~:text=HER2%20is%20overexpressed%20in%20about%2030%25%20of%20intestinal,and%2015%25%20of%20gastric%20cancers%20show%20HER2%20positivity.>

| | |
|--|--------------------------------------|
| Taotluse esitamise kuupäev | 30.11.2023 |
| Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | <i>Anneli Elme</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> | nelli.ponomarjova@swixxbiopharma.com |