

## 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)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, 51014 Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	<a href="mailto:Anneli.elme@regionaalhaigla.ee">Anneli.elme@regionaalhaigla.ee</a>
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Dr Kersti Oselin, PhD, onkoloog
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	617-1792
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	<a href="mailto:Kersti.oselin@regionaalhaigla.ee">Kersti.oselin@regionaalhaigla.ee</a>

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	309R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Uue ravimi – atesolizumab monoterapia, lisamine kopsuvähi kemoterapiakuur 309R teenuskoodi kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravis patsientidele, kes on eelnevalt saanud keemiaravi
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 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) <sup>1</sup> <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) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup>	

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>5</sup>
- 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<sup>6</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on rahastada uut ja efektiivset immuunravi lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapias täiskasvanud patsientidel pärast eelnevat keemiaravi. EGFR-mutatsiooniga või ALK-positiivse kasvajaga patsiendid peaksid enne atesolizumabiga ravi alustamist saama suunatud märklaudravi kinaasi inhibiitoriga.

Tecentriq (atesolizumab) on humaniseeritud IgG1 tüüpi programmeeritud rakusurm-ligand 1 (*programmed cell death-ligand 1*; PD-L1) vastane monoklonaalne antikeha. PD-L1 ekspresseeritakse kasvajarakkudel ja/või kasvajat infiltrerivatele immuunrakkudel ning see soodustab kasvavastase immuunvastuse inhibeerimist kasvaja mikrokeskkonnas (stroomas). PD-L1 seondumine T-rakkudel ja antigeeni esitlevatel rakkudel leiduvate PD-1 ja B7.1 retseptoritega pärsib tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust, T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist. Atesolizumab seondub otseselt PD-L1-ga ja blokeerib ligandi seondumise retseptoritega (PD-1 ja B7.1). Selle tagajärjel re-aktiveerub kasvavastane immuunsus.

Tecentriq (atesolizumab) on kliinilistes uuringutes näidanud statistiliselt ja kliiniliselt olulist efektiivsust ja ohutust patsientidel, kelle haigus on progresseerunud eelneva keemiaravi järgselt.

Tecentriq (atesolizumab) on registreeritud nii kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi kui mitteväikerakk-kopsuvähi ravis Ameerikas FDA ja Euroopas EMA poolt aastal 2017.

Atesolizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina fikseeritud annuses (1200 mg) iga kolme nädala järel kuni kliinilise toime kadumiseni või talumatu kõrvaltoime tekkeni.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Lokaalselt levinud või metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk patsientidel, kes on eelnevalt saanud keemiaravi ja kelle haigus on progresseerunud. EGFR- või ALK-mutatsiooniga patsiendid peavad olema saanud eelnevalt suunatud märklaudravi vastavate kinaasi inhibiitoritega
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	
<i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
Kopsuvähk on maailmas kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja, olles meestel vähihaigestumuses 1. kohal ja naistel 3. kohal. Vähisurmadest on kopsuvähk samuti esikohal ( <i>Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012; <a href="http://globocan.iarc.fr/Default.aspx">http://globocan.iarc.fr/Default.aspx</a></i> )	
Kaugelearenenud kopsuvähi (IV staadium) 5-aasta elulemus on väga madal – 1,5%, varieerudes veidi histoloogilise tüübi alusel, nt adenokartsinoomi korral on see 4,4% ( <i>Cetin, et al. Clin Epidemiol 2011</i> ).	

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup> 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“

Kopsuvähi sümptomid on mittespetsiifilised ja ilmnevad haiguse hilisemas staadiumis – köha, veriköha, valu rindkeres, düspnoe, väsimus, kaalulangus. Seetõttu diagnoositakse suurem osa kopsuvähi juhtudest hilises staadiumis. (*American Cancer Society 2013: NSCLC, <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html>; National Cancer Institute 2012, <https://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2012>).*

Kopsuvähil eristatakse kahte peamist tüüpi:

- väikerakuline (*small cell lung cancer; SCLC*), mida esineb 10-15% kopsuvähi juhtudest. Tegemist on agressiivse kuluga ja halva prognoosiga haigusega, mille korral on 72% juhtudest juba diagnoosimise hetkel kaugmetastaasidega. Nende haigete 5-aasta elulemus on 3%.
- mitte-väikerakuline (*non-small cell lung cancer; NSCLC*), mida esineb 85-90% juhtudest. Tegemist on heterogeense haigusega mitme erineva histoloogilise alatüübiga:
  - lamerakuline NSCLC – 30%
  - mitte-lamerakuline ehk adenokartsinoom NSCLC – 55%

(*American Cancer Society 2013; Morgensztern, et al. J Thorac Oncol 2010; Howlader, et al. SEER Cancer Statistics Review 2014, <https://seer.cancer.gov/publications/csr.html>*)

Kopsuvähil on mitmeid molekulaarseid alatüüpe, millele on tänapäeval olemas ka sihtmärkravi:

Molekulaarne tüüp	Esinemissagedus
teadmata või ROS1, RET geenid või MET amplifikatsioon	53,8%
KRASmut	27%
EGFRmut	9,5%
ALK	3,7-7%
PI3K	2,6%
BRAF	1,7%
HER2pos	0,9%
EGFR resistentne	0,8%

(*Barlesi, et al. ASCO 2013 (updated data from congress presentation); NCCN Guidelines – NSCLC 2017*)

Euroopa Liidus on atesolizumab näidustatud

- kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravis eelneva süsteemravi järgselt ( $\geq 2$ . rea ravis) ja
- kusepõievähi ravis tsisplatiin-sobimatul patsiendil esimese rea ravis ning eelnevalt keemiaravi saanud patsiendil teise rea ravis.

Kuna ravivastuse tekkimine immuunravi korral erineb olemasolevatest süsteemravidest (keemia- ja sihtmärkravi), siis pole õige kasutada radioloogilisel hindamisel samu kriteeriume (RECIST1.1). Immuunravi korral võtab ravivastuse tekkimine kauem aega ja ravi alguses võivad kasvajakolded suurened. Seetõttu on atesolizumabi uuringutes lubatud ravida kuni kliinilise kasu lõppemiseni, mitte haiguse progressioonini RECIST1.1 järgi. Atesolizumabi uuringutes kasutati lisaks RECIST 1.1 kriteeriumidele ka modifitseeritud RECIST kriteeriume (*immune-modified RECIST*), mis võimaldab paremini arvestada immuunravi eripära. Kirjanduse andmetel on immuunravi saavatel kopsuvähi haigetel pseudoprogressiooni esinemine väga harv (<5%).

Kaugelearenenud kopsuvähi palliatiivravis on kasutusel nii keemia-, sihtmärk- kui immuunravi olenevalt haiguse histoloogilisest ja/või molekulaarsest alatüübist.

Eestis diagnoositi 2014 aastal 821 esmast kopsuvähi juhtu (<http://pxweb.tai.ee>). Umbes 70% diagnoositakse haigus IV staadiumis.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10*

uuringu, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Atesolizumab monoravi kohta kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel on avaldatud nelja kliinilise uuringu andmed – kolm II faasi uuringut FIR, POPLAR ja BIRCH ning üks III faasi randomiseeritud uuring OAK.

1. A.Spira, et al. *Clinical activity and safety from a phase II study (FIR) of MPDL3280A (anti-PDL1) in PD-L1–selected patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Abstract 8028, ASCO 2015.  
<https://meetinglibrary.asco.org/record/108536/abstract>
2. L.Fehrenbacher, A.Spira, M.Ballinger, et al. *Atesolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016
3. S.Peters, S.Gettinger, M.Johnson, et al. *Phase II Trial of Atesolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–elected Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (BIRCH)*. *JCO* 2017
4. Rittmeyer, F.Barlesi, D.Waterkamp, et al. *Atesolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016

#### 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.*

**POPLAR:** 287 heas üldseisundis (ECOG 0-1) metastaseerunud või lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kelle haigus oli progresseerunud peale platinapõhist keemiaravi, uuringusse kaasati patsiendid olenemata PD-L1 ekspresioonist.

Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspresiooni (0 vs 1 vs 2 vs 3), histoloogia (lamerakuline vs mitte-lamerakuline) ja varasema ravivalikute arvu (1 ravirida vs 2 ravirida enne uuringusse värbamist) alusel.

Keskmine vanus oli 62 aastat,  $\geq 65$  aastaseid 40%. ECOG 0 skooriga 33%, ECOG 1 – 67%. Eelnevalt saanud ühe ravirea 65% ja kaks ravirida 35% patsientidest.

Uuringusse värbamisel määrati PD-L1 ekspresiooni immuunohistokeemilisel (IHC) meetodil kasvajakudedel (*tumor cells*, TC) ja immuunrakkudel (*immune cells*, IC).

PD-L1 positiivsuse kriteeriumid vastavalt kasvaja- ja immuunrakkudel:

*TC3 – PD-L1 ekspresioon  $\geq 50\%$  kasvajakudest*

*TC2 – PD-L1 ekspresioon  $\geq 5\%$  ja  $< 50\%$  kasvajakudest*

*TC1 – PD-L1 ekspresioon  $\geq 1\%$  ja  $< 5\%$  kasvajakudest*

*TC0 – PD-L1 ekspresioon  $< 1\%$  kasvajakudest*

-----  
*IC3 – PD-L1 ekspresioon  $\geq 10\%$  kasvajakudest*

*IC2 – PD-L1 ekspresioon  $\geq 5\%$  ja  $< 10\%$  kasvajakudest*

*IC1 – PD-L1 ekspresioon  $\geq 1\%$  ja  $< 5\%$  kasvajakudest*

*IC0 – PD-L1 ekspresioon  $< 1\%$  kasvajakudest*

Uuringusse värvatud patsientidest olid PD-L1-positiivseid 68%:

- TC3/IC3 – 16%
  - TC2/3/IC2/3 – 37%
  - TC1/2/3/IC1/2/3 – 68% ja
- PD-L1 negatiivseid (TC0/IC0) – 32%

Uuringu esmasesse analüüsi on kaasatud andmed seisuga 8.05.2015.

	Keskmine jälgimisaeg atesolizumabi rühmas oli 14,8 kuud (0,2-19,6) ja dotsetakseeli rühmas 15,7 kuud (0,1-18,7).
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Atesolizumab monoravi 1200 mg veenisisesse infusioonina iga 3 nädala järel kuni kliinilise kasu lõppemiseni eelnevalt süsteemravi saanud patsiendile
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusrühma patsiendid said dotsetakseeli annuses 75 mg/m <sup>2</sup> veenisisesse infusioonina iga 3 nädala järel kuni haiguse progressioonini RECIST 1.1 järgi
4.2.4 Uuringu pikkus	2013-2015
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Sõltumatu komitee poolt hinnatud üldelulemus ( <i>overall survival; OS</i> ) ravikavatsuslikus populatsioonis (ITT) ja PD-L1 ekspressiooni alusel alagruppides
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Üldelulemus (OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT populatsioonis: 12,6 vs 9,7 kuud, atesolizumabi rühmas oli OS 2,9 kuud pikem (HR=0,73; 95% CI: 0,53-0,99; p=0,04)</li> <li>PD-L1 ekspressiooni alusel alagruppides: <ul style="list-style-type: none"> <li>TC3 / IC3: OS HR=0,49; 95% CI: 0,22-1,07; p=0,068</li> <li><b>TC2/3 / IC2/3: OS HR=0,54; 95% CI: 0,33-0,89; p=0,014</b></li> <li>TC1/2/3 / IC1/2/3: OS HR=0,59; 95% CI: 0,40-0,85; p=0,05</li> <li>TC0 / IC0 OS: HR=1,04; 95% CI: 0,62-1,75; p=0,871</li> </ul> </li> </ul>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uurija poolt hinnatud objektiivse ravivastuse määr (ORR), progressioonivaba elulemus (PFS) ja ravivastuse kestvus (DOR) nii RECIST 1.1 kui <i>immune-modified-RECIST</i> kriteeriumide järgi</li> <li>ohutus</li> <li>patsiendi poolt hinnatud elukvaliteet (<i>patient reported outcome, PRO</i>)</li> </ul>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progressioonivaba elulemus (PFS) 2,7 kuud atesolizumabiga ja 3,0 kuud dotsetakseeliga (HR=0,94; 95% CI: 0,72-1,23)</li> <li>Objektiivse ravivastuse määr (ORR) vastavalt 15% vs 15%</li> <li>Ravivastuse kestvus (DOR) atesolizumabiga 14,3 kuud (95% CI: 11,6-NE) ja dotsetakseeliga 7,2 kuud (95% CI: 5,6-12,5)</li> </ul>

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p><b>OAK:</b> 1225 metastaseerunud või lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kes olid varem saanud kuni 2 ravivalikut keemiaravi, millest vähemalt 1 sisaldas platinapreparaati, patsiendid kaasati olenemata PD-L1 ekspressiooni tasemest. Asümptomaatiliste kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasidega patsiente oli lubatud uuringusse värvata.</p> <p>Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni (0 vs 1 vs 2 vs 3), histoloogia (lamerakuline vs mitte-lamerakuline) ja varasema ravivalikute arvu (1 ravirida vs 2 ravirida enne uuringusse värbamist) alusel.</p> <p>Keskmine vanus 64 aastat, ≥65 aastaseid 47%. Mehi 61%. ECOG 0 skooriga 37%, ECOG 1 – 63%. Eelnevalt saanud ühe ravirea 75% ja kaks ravirida 25% patsientidest.</p>

	<p>Uuringusse värvatud patsientidest olid PD-L1-positiivseid 54%:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TC3/IC3 – 16%</li> <li>• TC2/3/IC2/3 – 31%</li> <li>• TC1/2/3/IC1/2/3 – 54% ja</li> </ul> <p>PD-L1 negatiivseid (TC0/IC0) – 45%</p> <p>Uuringu esmasesse analüüsi on kaasatud andmed seisuga 7.07.2016. Keskmine jälgimisaeg oli 21 kuud.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Atesolizumab monoravi 1200 mg veenisisesse infusioonina iga 3 nädala järel kuni kliinilise kasu lõppemiseni haiguse teise või kolmanda ravivalikuna
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusrühma patsiendid said dotsetakseeli annuses 75 mg/m <sup>2</sup> veenisisesse infusioonina iga 3 nädala järel kuni haiguse progressioonini
4.2.4 Uuringu pikkus	2014-2016
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Üldelulemus ravikavatsuslikus populatsioonis (ITT) ja PD-L1 ekspressiooni alusel alagruppides
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Üldelulemus (OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT populatsioonis: 13,8 vs 9,6 kuud, <b>atesolizumabiga +4,2 kuud</b> (HR=0,73; 95% CI: 0,62-0,87; <b>p=0,0003</b>)</li> <li>• PD-L1 ekspressiooni alusel alagruppides: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TC3 / IC3: 20,5 vs 8,9 kuud</b>, HR=0,41; 95% CI: 0,27-0,64; <b>p&lt;0,0001</b></li> <li>- <b>TC2/3 / IC2/3: 16,3 vs 10,8 kuud</b>, HR=0,67; 95% CI: 0,49-0,90; <b>p=0,008</b></li> <li>- <b>TC1/2/3 / IC1/2/3: 15,7 vs 10,3 kuud</b>, HR=0,74; 95% CI: 0,58-0,93; <b>p=0,0102</b></li> <li>- <b>TC0 / IC0: 12,6 vs 8,9 kuud</b>, HR=0,75; 95% CI: 0,59-0,96; <b>p=0,0215</b></li> </ul> </li> </ul>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uurija poolt hinnatud objektiivse ravivastuse määr (ORR), progressioonivaba elulemus (PFS) ja ravivastuse kestvus (DOR) nii RECIST 1.1 kui <i>immune-modified</i>-RECIST kriteeriumide järgi</li> <li>• ohutus</li> <li>• patsiendi poolt hinnatud elukvaliteet (<i>patient reported outcome, PRO</i>)</li> </ul>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Teisesed tulemusnäitajad ravikavatsuslikus populatsioonis (ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressioonivaba elulemus (PFS) 2,8 kuud atesolizumabiga ja 4,0 kuud dotsetakseeliga (HR=0,95; 95% CI: 0,82-1,10); p=0,49</li> <li>• Objektiivse ravivastuse määr (ORR) vastavalt 14% vs 13%</li> <li>• <b>Ravivastuse kestvus (DOR) atesolizumabiga 16,3 kuud</b> (95% CI: 10,0-NE) ja dotsetakseeliga 6,2 kuud (95% CI: 4,9-7,6), HR=0,34 (95% CI: 0,21-0,55; <b>p&lt;0,0001</b>)</li> </ul> <p>Teisesed tulemusnäitajad PD-L1-positiivsete (TC1/2/3 / IC1/2/3) patsientide alagrupis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressioonivaba elulemus (PFS) 2,8 kuud atesolizumabiga ja 4,1 kuud dotsetakseeliga (HR=0,91; 95% CI: 0,74-1,12); p=0,38</li> <li>• Objektiivse ravivastuse määr (ORR) 18% vs 16%</li> <li>• Ravivastuse kestvus (DOR) atesolizumabiga 16,0 kuud (95% CI:</li> </ul>

	9,7-NE) ja dotsetakseeliga 6,2 kuud (95% CI: 4,9-9,2), HR=0,38 (95% CI: 0,22-0,65; p=0,0003)
--	--

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 põhisisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	<u>Atesolizumabiga</u> : väsimus (26,8%), isu langus (23,5%), köha (23,2%), düspnoe 19,4%), asteenia (19%), iiveldus (17,7%), püreeksia (17,7%), kõhukinnisus (17,6%), diarröa (15,4%), oksendamine (12,2%), artralgia (12%), aneemia (11,5%), seljavalu (11%) ja lihas-luukonna valu (10,5%) <u>Keemiaraviga</u> : väsimus (35,5%), alopeetsia (34,9%), diarröa (24,4%), <b>aneemia (23,5%)</b> , isu langus (23,5%), iiveldus (22,7%), asteenia (19,7%), düspnoe (19,4%), köha (18,2%), müalgia (15,7%), <b>neutropeenia (15,6%)</b> , kõhukinnisus (14,2%), perifeersed tursed (14,2%), püreeksia (13,1%), perifeerne neuropaatia (11,2%), stomatiit (10,9%), oksendamine (10,7%), <b>febrilne neutropeenia (10,7%)</b> , artralgia (10%) ja düsgeusia (10%)
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ) –	<u>Atesolizumabiga</u> : perifeersed tursed, müalgia, perifeerne neuropaatia, stomatiit, düsgeusia, neutropeenia, alopeetsia ja febrilne neutropeenia <u>Keemiaraviga</u> : seljavalu ja lihas-luukonna valu
Rasked kõrvaltoimed	<u>Atesolizumabiga</u> : väsimus, aneemia, kõhulahtisus, iiveldus, lihas-luukonna valu, sügelus ja neutropeenia (kõik $< 10\%$ ) <u>Keemiaraviga</u> : neutropeenia ( $> 10\%$ ) ja febrilne neutropeenia, aneemia, väsimus, kõhulahtisus, stomatiit, perifeerne neuropaatia, müalgia, perifeersed tursed, iiveldus ja alopeetsia
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>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.</i>	
Pole kohaldatav	
Spetsiifiline kõrvaltoimete ravi vajadus puudub. Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete ravi oli tavapärane ja sümptomite põhine. Immuunraviga võivad väga harva kaasuda immunoloogilised	

kõrvaltoimed, mille ravis on olulisel kohal glükokortikosterodide kasutamine.

#### 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.*

### 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. Kopsukasvajate kemoteraapiakuur	<b>309R:</b> <u>NSCLC II rida:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotsetakseel või</li> <li>• pemetrekseed (mitte-lamerakk NSCLC, kui 1.reas ei ole kasutatud)</li> </ul>	

#### 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>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
NCCN ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ) <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf</a>	2017	Metastaatiline mitte-lamerakuline kartsinoom (teine ravivalik): <ul style="list-style-type: none"> <li>• atesolizumab</li> <li>• dotsetakseel</li> <li>• gemtsitabiin</li> <li>• nivolumab</li> <li>• pembrolizumab</li> <li>• pemetrekseed</li> </ul>	2a – kõik ravimid
		Metastaatiline lamerakuline kartsinoom (teine ravivalik): <ul style="list-style-type: none"> <li>• atesolizumab</li> <li>• dotsetakseel</li> <li>• gemtsitabiin</li> <li>• nivolumab</li> <li>• pembrolizumab</li> </ul>	2a – kõik ravimid



<p>ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)  <a href="http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer">http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer</a></p> <p>MCBS – <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> 0-5, where 5 designates highest benefit</p>	2016	Metastaatiline mitte-lamerakuline kartsinoom (teine ravivalik), PS0-2:	
		• pemetrekseed	IB
		• dotsetakseel	IB
		• nivolumab	IB, MCBS – 5
		• pembrolizumab juhul kui PD-L1-positiivne kasvaja	IA, MCBS – 3, kui PD-L1+ >1%
			IA, MCBS – 5, kui PD-L1+ >50%
		• erlotiniib	IIC
		Metastaatiline lamerakuline kartsinoom (teine ravivalik), PS0-2:	
		• nivolumab	IA, MCBS – 5
		• pembrolizumab juhul kui PD-L1-positiivne kasvaja	IA, MCBS – 3, kui PD-L1+ >1%
IA, MCBS – 5, kui PD-L1+ >50%			
• dotsetakseel	IB		
• erlotiniib	IIC		
• afatiniib	IIC, MCBS – 1		
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega  <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude 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></p> <p>Kahe uuringu andmed näitavad, et atesolizumab on efektiivne ja ohutu ravivalik patsientidele, kellel on metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis on progresseerunud eelneva keemiaravi järgselt. OAK uuringu andmed kinnitavad II faasi POPLAR uuringu andmeid.</p> <p>Kuna atesolizumabiga efektiivsus ja ohutus on parem kui dotsetakseeliga olenemata PD-L1 ekspressiooni tasemest, pole PD-L1 suhtes testimine vajalik. Samuti sobib atesolizumab KNS metastaasidega patsientide raviks. Olenemata patsientide vanusest on atesolizumab efektiivsem ja ohutum kui dotsetakseel.</p> <p>OAK uuringu patsientide 2-aasta jälgimistulemused üldelulemuses on paremad kui dotsetakseeli rühmas – atesolizumabi raviefekt on püsiv.</p> <p>Atesolizumab on paremini talutav võrreldes dotsetakseeliga ning patsientide elukvaliteet püsib atesolizumabiga kauem stabiilsena.</p> <p>Uuringute tulemused on positiivsed nii uuringu üldpopulatsioonis kui ka erinevates alarühmades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1-positiivsetel ja PD-L1-negatiivsetel patsientidel</li> <li>• lamerakulise ja mitte-lamerakulise histoloogia korral</li> <li>• KNS metastaasidega ja ilma KNS metastaasideta</li> <li>• igas vanuserühmas</li> </ul> <p>Üldpopulatsioonis saavutati atesolizumabiga üldelulemuse mediaan +4,2 kuud – 13,8 vs 9,6 kuud.</p> <p><b>Efektiivsusandmed (OS, PFS) alarühmades:</b>  Vastavalt <b>histoloogiale</b> – mitte-lamerakuline ja lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk:</p>			

mitte-lamerakuline		lamerakuline	
atesolizumab, n=313	dotsetakseel, n=315	atesolizumab, n=112	dotsetakseel, n=110
15,6 kuud	11,2 kuud	8,9 kuud	7,7 kuud
HR=0,72 (95% CI: 0,60-0,89); p=0,0015		HR=0,73 (95% CI: 0,54-0,98); p=0,0383	

Vastavalt KNS metastaasidele:

KNS metastaasidega		ilma KNS metastaasideta	
atesolizumab, n=38	dotsetakseel, n=47	atesolizumab, n=387	dotsetakseel, n=378
OS HR=0,54		OS HR=0,75	
PFS HR=0,61		PFS HR=0,97	

Kuigi uute KNS metastaaside teke oli sarnane mõlemas rühmas, siis aeg uute KNS metastaaside tekkeni oli pikem atesolizumabi rühmas. KNS metastaasidega patsientidel ei täheldatud uusi kõrvaltoimeid atesolizumabiga.

Vastavalt vanuserühmale:

<65 aastased, n=453	65-74 aastased, n=307	75-84 aastased, n=88
OS HR=0,80	OS HR=0,63	OS HR=0,79
PFS HR=0,93	PFS HR=0,79	PFS HR=0,93

2017 WCLC kongressil avaldati OAK uuringu 2-aastase jälgimisperioodi andmed üldelulemuse kohta. 2-aasta üldelulemuse määr atesolizumabi rühmas oli tunduvalt suurem kui keemiaraviga – **31% vs 21%**. Andmeid analüüsiti eraldi histoloogia ja PD-L1 ekspressiooni järgi – kõikides alarühmades oli atesolizumabiga üldelulemus parem kui dotsetakseeliga. Pikk ja kestav ravivastus atesolizumabi rühmas ei olnud otseselt seotud radioloogilise ravivastusega, ehk elulemus pikenes ka nendel patsientidel, kelle ravivastuseks oli stabiilne haigus või esmaselt haiguse radioloogiline progressioon. Peale haiguse progressiooni dotsetakseeli rühmas jätkas 17% patsientidest immuunraviga. Vaatamata sellele oli atesolizumabi rühmas üldelulemus parem.

Kuigi atesolizumabi rühmas ei saavutatud pikemat progressioonivaba elulemust, oli üldelulemus nii statistiliselt kui kliiniliselt oluliselt parem atesolizumabi rühmas – 13,8 kuud. Progressioonivaba elulemus ei ole immuunravi korral hea tulemusnäitaja, kuna ravivastuse radioloogiline hindamine erineb keemiaravi puhusest.

Atesolizumab on hästi talutav võrreldes dotsetakseeliga. Immuunraviga ei täheldatud neutropeeniat ega febrilset neutropeeniat. Immunoloogilisi kõrvaltoimeid esines atesolizumabiga harva – pneumoniiti 1%, hepatiiti 0,3% ja koliiti 0,3%. Atesolizumabi rühmas vajab ravimi annuse korrigeerimist või ravi lõpetamist kõrvaltoime tõttu vähem patsiente kui keemiaravi rühmas. Atesolizumabi ja dotsetakseeli ohutus võrdlevalt:

	Atesolizumab, n=609	Dotsetakseel, n=578
raviga seotud kõrvaltoimed	64%	86%
raviga seotud 3.-4. raskusastme kõrvaltoimed	15%	43%
raviga seotud surmad	0	<1%
tõsiseid kõrvaltoimeid	32%	31%
kõrvaltoimest tingitud ravi lõpetamine	8%	19%
kõrvaltoimest tingitud annuse korrigeerimine	25%	36%

OAK uuringus raporteeris elukvaliteedi andmeid >80% patsientidest. Atesolizumabi rühmas püsis patsientide füüsiline ja funktsionaalne heaolu pikemalt ning aeg uute haigussümptomite tekkeni oli

samuti pikem kui keemiaravi rühmas.

Rahvusvahelised ravijuhised (ESMO, NCCN) soovivad kaugelarenenud mitteväikerakk-kopsuvähi teises ravireas kasutada immuunravi kui efektiivset ja ohutut ravi.

ESMO ravijuhised pärinevad aastast 2016 ja ei hõlma atesolizumabi, kuna Euroopa Ravimiameti heakskiit saadi alles 2017.

Atesolizumab on efektiivne (OS pikenes 4,2 kuud keemiaraviga võrreldes) ja ohutu kõikidel kopsuvähi patsientidel, kelle haigus on progresseerunud keemiaravi järgselt, olenemata PD-L1 ekspressioonist.

1. *S.Gadgeel, F.Ciardiello, A.Rittmeyer, et al. OAK, a randomized Ph III study of atesolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses. Oral presentation, WCLC 2016*
2. *R.Bordoni, F.Ciardiello, J.von Pawel, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in OAK: a phase III study of atesolizumab vs docetaxel in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Abstract. Poster P1.01.052. IASLC 2017*
3. *M.Satouchi, L.Fehrenbacher, M.C.Dols, et al. Long-term survival in atesolizumab-treated patients with 2L+ NSCLC from the Phase III randomized OAK study. Oral presentation, WCLC 2016*
4. *D.Gandara, J.von Pawel, R. Sullivan, et al. Atesolizumab Treatment Beyond Disease Progression in Advanced NSCLC: Results From the Randomized Ph III OAK Study. Abstract 9001. ASCO 2017*

## 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.*

Atesolizumab ravi on intravenoosne. Enne järgmise ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit ning ravitaluvust. Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravimi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärased ning mingeid erinõudeid ei kohaldu. Atesolizumabi manustatakse 1200 mg iga kolme nädala järel.

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Onkoloogilise ravi keskused, mis on spetsialiseerunud torakaalonkoloogiale – TÜK ja PERH
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogia, süsteemravi, 309R
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>	Ei kohaldu, kopsuvähk on kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja

#### 7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

*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).*

Personali täiendõppe vajadus puudub. Onkoloogidel on piisav kogemus immuunravi kasutamiseks. Kogemus on saadud kliinilistest uuringutest, patsiendi põhise programmi raames sai immuunravi nivolumabiga Eestis umbes 60 patsienti. Alates 2017 aastast rahastab Haigekassa immuunravi melanoomi ravis ja alates 2018 aastast neeruvähi ravis. Ravi määrab kopsuvähi süsteemravis pädevust omav onkoloog.

#### 7.6 Teenuseosutaja valmisolek

*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.*

Ravi määrab kopsuvähi süsteemravis pädevust omav onkoloog.

### 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Ei kohaldu
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ei kohaldu
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Ei kohaldu
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei kohaldu
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei kohaldu

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1		
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	80	POPLAR uuringus oli ORR 15%, keskmine ravikestus 14,3 kuud; OAK uuringus oli ORR	175 ravikuuri esimese aasta vajadus

		14%, keskmine ravikestus oli 16,3 kuud  a) ravile reageerijad [80 * 0,15 * 15 kuuri saab keskmiselt ravi patsient, kes ravile reageerib=] 180 ravikuuri on nende patsientide kogu ravi vajadus; sellest 12 kuuri (12 patsiendile, 12*12=) 144 kuuri samal aastal ja 36 ravikuuri järgmisel aastal  b) ravile mitte-reageerijad [80*0,85=68 patsienti saab 3 ravikuuri esmase raviefekti hindamiseks, st kokku 204 ravikuuri	350 ravikuuri on ühe aasta prognoositav vajadus (144+204), esimese aasta vajadus on tõenäoliselt umbes pool sellest, kuna kõik uued juhud ei lisandu aasta algusest
2. aasta	80	Lihtsustatult 12 patsiendi 3 ravikuuri järgmisesse aastasse üle ei kannu, kuna tõenäoliselt tuleb ravisse ka pause kõrvaltoimete, infektsioonide vms tõttu	350 ravikuuri
3. aasta	80		350 ravikuuri
4. aasta	80		350 ravikuuri

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Eesti Vähiregistri andmetel oli 2014 aastal 821 kopsuvähi esmasjuhtu, millest 70% diagnoositi levinud staadiumis (<http://www.tai.ee/et/tegevused/registrid/vahiregister>).

Metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk moodustab 85-90% kõikidest kopsuvähi juhtudest. Vaatamata eelnevale radikaalsele ravile metastaseerub haigus märkimisväärsel osal patsientidest (30-70%, sõltuvalt staadiumist). Atesolizumabi monoterapia on näidustatud kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks eelneva süsteemravi järgselt ( $\geq 2$ . rea ravis). Atesolizumabi ravi vajavate isikute arv põhineb kopsukasvajate kemoterapia TTH raportis esitatud ravivajaduse analüüsil ([http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/4/TTH28\\_Kopsukasvaja\\_ravi.pdf](http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/4/TTH28_Kopsukasvaja_ravi.pdf)).

### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
PERH	309R	60% kogu teenuse mahust
TÜK	309R	40% kogu teenuse mahust
ITK		309R teenusest on aastate lõikes < 5% osutatud ITK

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

<p>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></p>	<p>Raviteenuse osutamiseks ei lisandu praegu kehtiva standardraviga võrreldes ühtegi lisateenust. Sarnaselt keemiaraviga eelneb ravi manustamisele onkoloogi ambulatoorne visiit, tavapärased vereanalüüsid, ravimi infusioonilahuse valmistamine ja keemiaravi manustamine (esimene infusioon 60 min jooksul, hea taluvuse korral edasi 30 min jooksul).</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Ei kohaldu</p>
<p>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></p>	<p>Ei kohaldu</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Uute ravijuhtude lisandumist ei ole ette näha.</p>
<p>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></p>	<p>Ei kohaldu</p>
<p>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></p>	<p>Ei kohaldu</p>

<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehest võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Atesolizumab on hea talutavusega ravim, millel esineb oluliselt vähem kõrvaltoimeid võrreldes keemiaraviga. Samuti esineb oluliselt vähem keemiaraviga seotud infektsioosseid kõrvaltoimeid ja febrilset neutropeeniat, mis võivad vajada ka hospitaliseerimist.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Ravi tõttu ei viibi patsient töövõimetuslehel, haigusest ja metastaaside lokaliseerimisest tingituna võib patsiendi töövõime olla piiratud. Keemiaravi järgselt on keskmine töövõimetuslehel viibimise aeg vähemalt üks nädal peale ravi, kõrvaltoimeid, sh hospitaliseerimist vajavaid kõrvaltoimeid, esineb oluliselt sagedamini.</p>

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

*Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenusu lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloo hoidja poole

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenusu lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloo hoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>7</sup>, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloo hoidja poole

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

<p>11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi</p>	<p>11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta</p>	<p>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</i></p>
--	---	--

<sup>7</sup> [https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Ravimid/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoekonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf)

		<i>teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2018	<p>NICE leidis, et atezolizumabi lisamine lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapiaks täiskasvanud patsientidel pärast eelnevat kemoterapiat pole kulutõhus, kuna ravimi täiendkulu tõhususe määr jäi suurusjärku 91 142- 170 497 £ võrreldes dotsetakseeliga ning 50 000 – 100 000 £ võrreldes nintedaniib+dotsetakseeliga. Võidetud tervisetulem atesolizumabravi korral 1,31 QALY't, dotsetakseel ravi korral 0,17 QALY't ja nintedaniib + dotsetakseel ravi korral 0,91 QALY't</p> <p>Oluline on aga märkida, et antud otsus pole lõplik. Ravimi müügiloahoidja on esitanud lisaandmeid, mille tulemusena hinnatakse taotlust uuesti.</p> <p>Roche on esitanud täiendavad andmed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- üldise elulemuse ekstrapoleerimise kohta</li> <li>- efektiivsuse andmed ja majandusliku analüüsi PD-L1 subgrupil (<i>hetkel on esitatud andmed ITT populatsiooni kohta, kuna läbiviidud III faasi randomiseeritud uuring kinnitas atesolizumabi efektiivsust hoolimata PD-L1 staatusest</i>)</li> </ul> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10108/documents/appraisal-consultation-document-2">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10108/documents/appraisal-consultation-document-2</a>  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10108">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10108</a></p>
<i>pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)</i>	2018	<p>Hetkel (detsember 2017 seisuga) on taotlus ravimi müügiloa hoidja poolt alles esitatud, kulutõhususe hindamine käimas ning raportit pole veel publitseeritud</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/tecentriq-non-small-cell-lung-cancer-details">https://www.cadth.ca/tecentriq-non-small-cell-lung-cancer-details</a></p>
<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland</i>	2018	<p>Taotlus on ravimi müügiloa hoidja poolt esitatud, kulutõhususe hindamine käimas ning raportit pole veel publitseeritud (detsember 2017 seisuga)</p> <p><a href="http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq/">http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq/</a></p>
<i>Australian Government, Department of Health, the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)</i>	detsember 2017	<p>Austraalia PBS soovib atezolizumabi kasutamist lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapiaks patsientidel pärast eelnevat kemoterapiat. Otsuse aluseks oli kuluvähendamise analüüs võrrelduna nivolumabiga (antud ravim oli juba rahastatud), kuna PBS hinnangul on mõlemal ravimil sarnane efektiivsus- ja ohutusprofiil</p> <p><a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/positive-recommendations-11-2017.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/positive-recommendations-11-2017.pdf</a></p>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse</i></p>		



%.

*Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamise taotlema 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.*

Ateolizumab on näidustatud kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja ravis, mistõttu patsiendi omaosalus pole põhjendatud.

## 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 väärkasutamise ohtu pole kuna ravim on näidustatud metastaatilise haiguse ravis patsientidele, kes on juba eelnevalt metastaatilise haiguse tõttu süsteemravi saanud.
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>	Tervishoiuteenuse väärkasutamise ohtu pole kuna ravim on näidustatud metastaatilise haiguse ravis patsientidele, kes on juba eelnevalt metastaatilise haiguse tõttu süsteemravi saanud.
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 kohaldu
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei, kohaldamise tingimus peaks olema vastavuses ravimi registreeritud näidustusega
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>	
Kaugelearenenud NSCLC kopsuvähi patsiendid, kes on saanud metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt süsteemravi	

## 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 paberandjal koopiad.*

1. A.Spira, et al. Clinical activity and safety from a phase II study (FIR) of MPDL3280A (anti-PDL1) in PD-L1-selected patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstract 8028, ASCO 2015.

<https://meetinglibrary.asco.org/record/108536/abstract>

2. L.Fehrenbacher, A.Spira, M.Ballinger, et al. Ateolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet,

2016

3. S.Peters, S.Gettinger, M.Johnson, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–elected Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). JCO 2017
4. Rittmeyer, F.Barlesi, D.Waterkamp, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2016
5. S.Gadgeel, F.Ciardiello, A.Rittmeyer, et al. OAK, a randomized Ph III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses. Oral presentation, WCLC 2016
6. R.Bordoni, F.Ciardiello, J.von Pawel, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in OAK: a phase III study of atezolizumab vs docetaxel in nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). Abstract. Poster P1.01.052. IASLC 2017
7. M.Satouchi, L.Fehrenbacher, M.C.Dols, et al. Long-term survival in atezolizumab-treated patients with 2L+ NSCLC from the Phase III randomized OAK study. Oral presentation, WCLC 2016
8. D.Gandara, J.von Pawel, R. Sullivan, et al. Atezolizumab Treatment Beyond Disease Progression in Advanced NSCLC: Results From the Randomized Ph III OAK Study. Abstract 9001. ASCO 2017

Taotluse esitamise kuupäev	Allkirjastatud digitaalselt 22.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Kersti Oselin Allkirjastatud digitaalselt
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	