

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Swixx Biopharma OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt 139 E/2, Tallinn 11317
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	nelli.ponomarjova@swixxbiopharma.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Nelli Ponomarjova
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	nelli.ponomarjova@swixxbiopharma.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantravi nivolumabiga, 4-nädalane ravi</i>
2.3. Taotluse eesmärk	
<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 <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁶	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärk on lisada nivolumab (Opdivo) tervishoiuteenuste loetellu söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel esineb jääkhaigus pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioteraapiat.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- Söögitoruvähk või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähk
- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Patsiendil esineb jääkhaigus ning vähemalt ypN1 või ypT1 pärast kemoradioteraapiat ja täielikku kirurgilist resektsiooni.

Kliinilises uuringus CheckMate 577, kus võrreldi nivolumabi platseeboga söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähiga patsientidel, kellel esines jääkhaigus pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioteraapiat ja RO resektsiooni, näidati et nivolumabi raviga kaasneb olulist 11,4-kuuline haigusvaba intervalli pikenedamine ning säilib patsientide elukvaliteeditase. Nivolumab adjuvantse ravi maksimaalseks kestuseks on 12 kuud.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Nivolumabi monoterapia on näidustatud söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel esineb jääkhaigus pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioteraapiat.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C15 - Söögitoru pahaloomuline kasvaja
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	

Käesolev taotlus käsitleb lokaalselt levinud söögitoru- või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi (edaspidi „EC“, *esophageal cancer*) ravi. EC on üks kõige agressiivsemaid vähivorme, mis sageli diagnoositakse kauglearenenud staadiumites; sealjuures ligikaudu üks kolmandik patsiente diagnoositakse lokaalselt levinud staadiumis [1], [2]. 2020. aastal esines globaalselt 600 000 EC juhtu ning 544 000 EC-põhjustatud surma, mis näitab, et söögitoruvähil on kõrge suremuse ja haigestumuse suhe (90%) [3]. Haigestumus varieerub piirkonniti suurel määral: enamus juhtudest esineb Aasias (80%), vähem Euroopas (8,8%) ja Põhja-Ameerikas (3,4%) [3].

Eestis haigestub söögitoru pahaloomulistesse kasvajatesse keskmiselt 89 isikut aastas (2016-2020 aastate keskmine) [4]. Enamasti haigestutakse söögitoruvähki pärast 50. eluaastat ning ca 79% patsientidest on meessoost [4]. Mägi jt analüüs Vähiregistri andmetest leidis, et **31% patsiente Eestis diagnoositakse lokaalselt levinud staadiumis** ehk lümfisõlmede või naaberelundite haaratusega (Tabel 1) [1]. Söögitoruvähi ühe ja viie aasta suhteline elulemus Eestis aastatel 2012-2016 oli vastavalt 33% ja 9% [1].

Tabel 1. Söögitorukasvaja (C15) levik diagnoosi ajal Eestis, 2019 [1]

Levik diagnoosi ajal	Mehed	Naised	Kokku
Lokaalne	11	8	19 (18%)
Piirkondlike lümfisõlmede haaratus	25	2	27 (26%)
Naaberelundite haaratus	4	1	5 (5%)
Kaugmetastaasid	23	10	33 (31%)
Täpsustamata	17	4	21 (20%)
Kokku	80	25	105 (100%)

Kliinilise staadiumi määramine: Kemoradioterapia ja reseksiooni läbinud EC-ga patsientidel kasutatakse staadiumi määramiseks AJCC poolt väljatöötatud *post-neoadjuvant* staadium süsteemi (ypTNM) (Tabel 2), mis võtab arvesse neoadjuvantsete interventsioonide kasutust [5]. ypTNM ei sõltu histoloogilisest klassifikatsioonist (lamerakuline kartsinoom või adenokartsinoom). Nivolumabi uuringusse CheckMate 577 kaasati patsiendid, kelle reseksiooni järgne klassifikatsioon ypTNM järgi oli vähemalt ypT1 või vähemalt ypN1.

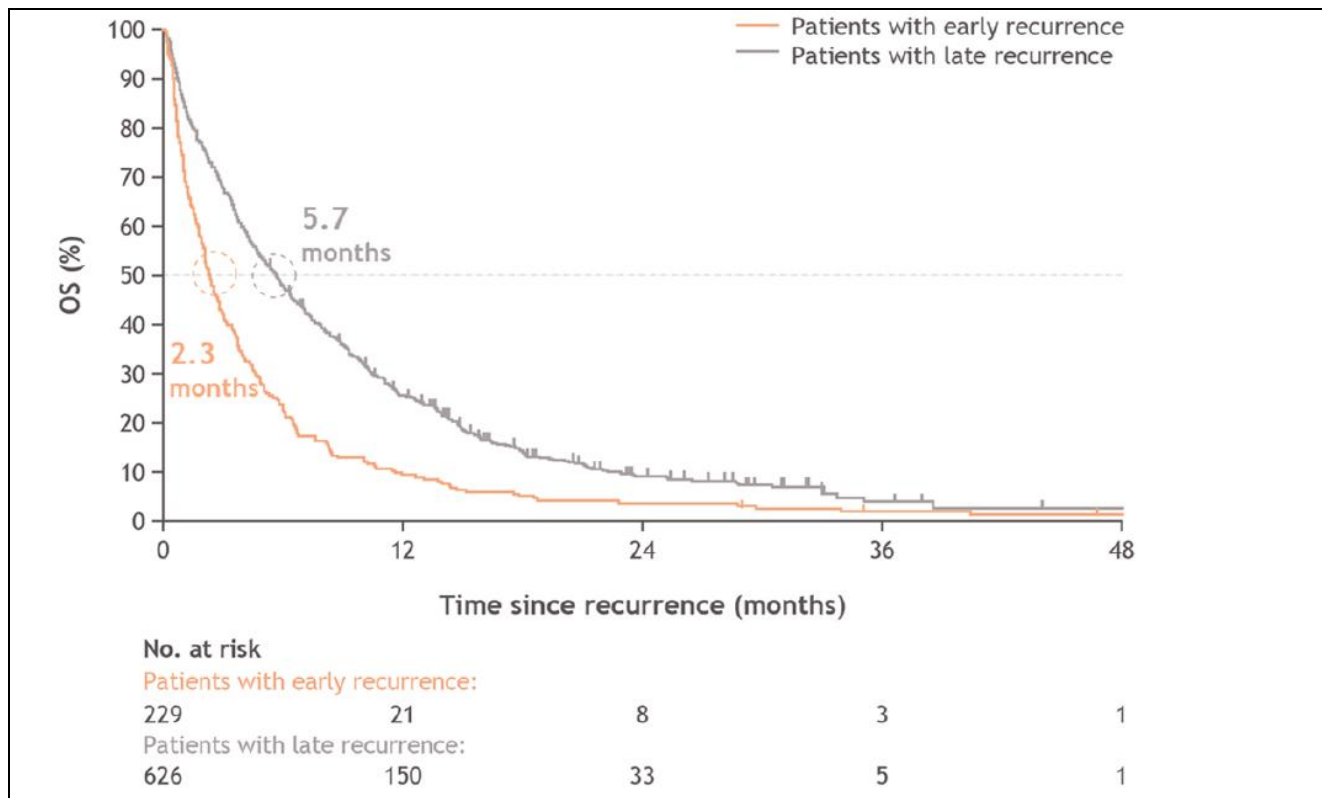
Tabel 2. Neoadjuvantse ravi järgsed (ypTNM) staadiumid

ypStage group	ypT	ypN	ypM
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T4a	N0	M0
	T3	N1-2	M0
	T0-3	N2	M0
IVA	T4a	N1-2, X	M0
	T4b	T0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

T = *tumor*, iseloomustab primaarkolde suurust; M = *metastases*, iseloomustab metastaaside olemaolu; N = *node*, iseloomustab lümfisõlmede haaratust; X = defineerimata.

Lokaalselt levinud EC ravi: Soovituslik ravi selles patsiendirühmas on neoadjuvantne kemoradioterapia, millele järgneb reseksioon [6], [7]. Operatsiooni edukust hinnatakse patoloogilise täieliku ravivastuse (pCR) määra järgi, mis on määratletud patsientide protsendina, kellel on täielik kasvaja regressioon nii resekteeritud söögitorus kui ka lümfisõlmede proovides (ypT0N0) [8]. Uuringud on näidanud, et pCR saavutatakse ainult 19–29% patsientidel, mis tähendab, et **ligikaudu 75% (71–81%) patsientidel on reseksiooni järgselt patoloogiline jääkhaigus** [9]–[14].

pCR-i mittesaavutanud patsientide prognoos on halb: 42% patsientidest esineb retsidiiv, võrreldes ainult 17%-ga pCR-i saavutanute hulgas [15]. Ilma pCR-ita patsientide 5 aasta elulemusmäär on 17–41% [9], [11]. Reseksiooni järgse retsidiivi korral on patsientide ravivõimalused piiratud [6], [7]. Hollandi populatsioonipõhises uuringus leiti, et neoadjuvantse ravi ja reseksiooni järgse retsidiiviga patsientidest 63% said ainult parimat toetavat ravi ning mediaan OS oli kõigest 6 kuud (Joonis 1) [16]. **Seega on oluline retsidiivi ennetada ja saavutada reseksiooni järgselt võimalikult pikk haigusvaba elulemus.**



Joonis 1. EC patsientide üldine elulemus pärast tervistava eesmärgiga resektsiooni [16]
Hollandi populatsiooni-põhine uuring.

Nivolumab on uus ravivõimalus lokaalselt kaugelearenenud EC adjuvantraviks pärast neoadjuvantset kemoradioterapiat ja resektsiooni. Nivolumab näitas 3. faasi randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus CheckMate 577 kahekordistunud mediaanset haigusvaba elulemust (DFS) ja statistiliselt olulist 31% võrra väiksemat retsidiivi või surma riski võrreldes platseeboga (mediaan DFS vastavalt 22,4 kuud vs 11,0 kuud; HR, 0,69; P<0,001) [17]. Nivolumabi ravi foonil püsis patsientide elukvaliteet stabiilne. Nivolumabi on erinevatel näidustustel Eestis kasutatud aastast 2017 ning ravimi ohutusprofiil on hästi teada ja hallatav.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Käesolev taotlus põhineb CheckMate 577 [17] uuringul, mis on EC näidustuse aluseks nivolumabi (Opdivo®) tootomaduste kokkuvõttes [18]. CheckMate 577 (NCT02743494) oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 3. faasi kliiniline uuring, milles hinnati 794 EC-ga täiskasvanud patsienti ECOG sooritusvõime skooriga 0-1, kellel esines kemoradioterapia ja kartsinoomi täieliku kirurgilise resektsiooni järgselt jääkhaigus ning vähemalt ypN1 või ypT1. Patsiendid said kas nivolumabi või platseebot kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või kokku kuni 1 aasta.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>CheckMate 577 oli 3. faasi mitmekeskuseline randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpime uuring, kus hinnati adjuvantse nivolumabi ohutust ja efektiivsust söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi (EC, <i>esophageal cancer</i>) ravis.</p> <p>Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kes olid saanud kemoradioterapiat, millele järgnes kartsinoomi täielik kirurgiline reseksioon 16 nädala jooksul enne randomiseerimist, ning kellel esines uurija kinnitatud jääkhaigus ning vähemalt ypN1 või ypT1. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2, kes ei saanud enne operatsiooni samaaegset kemoradioterapiat, kellel esines IV staadiumi resetseeritav haigus, aktiivne autoimmuunhaigus või süsteemset immunosupressiooni vajavad haigusseisundid. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest.</p> <p>Patsiendid (n=794) randomiseeriti vahekorras 2:1 saama kas nivolumabi (n=532) või platseebot (n=262).</p> <p>Algnäitajad olid kahe rühma vahel üldiselt tasakaalus. Vanuse mediaan oli 62 aastat (vahemik: 26...86), 36% patsientidest olid ≥ 65-aastased ja 5% ≥ 75-aastased. Enamik patsientidest olid valgenahalised (82%) ja mehed (85%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (58%) või 1 (42%).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Nivolumabi manustati intravenoosselt 240 mg 30 minuti jooksul iga 2 nädala järel 16 nädala vältel, millele järgnes 480 mg infusioon 30 minuti jooksul iga 4 nädala järel alates 17. nädalast.</p> <p>Ravi jätkati kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või kokku kuni 1 aasta.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebot manustati 30 minuti jooksul sama annustamisskeemi järgi nagu nivolumabi.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuring ei ole lõppenud. Siin raporteeritud esmase vaheanalüüsi tulemuste mediaanne jälgimisaeg (seisuga mai 2020) oli 24,4 kuud. Ravi maksimaalne kestus oli 1 aasta.</p> <p>Lõplik üldise elulemuse analüüs (OS) on planeeritud siis, kui on aset leidnud 460 OS sündmust. Esmase vaheanalüüsi ajaks esines 30 surma.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Uurija hinnatud haigusvaba elulemus (<i>disease-free survival, DFS</i>), mida määratleti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi (lokaalse või regionaalse retsidiivi või esmasest resetseeritud paikmest eemalasuva kaugmetastaasi) või mis tahes põhjusel surma kuupäevani, ükskõik kumb saabus esimesena.</p> <p>Ravi saavatele patsientidele tehti kuvauuring kasvaja retsidiivi</p>

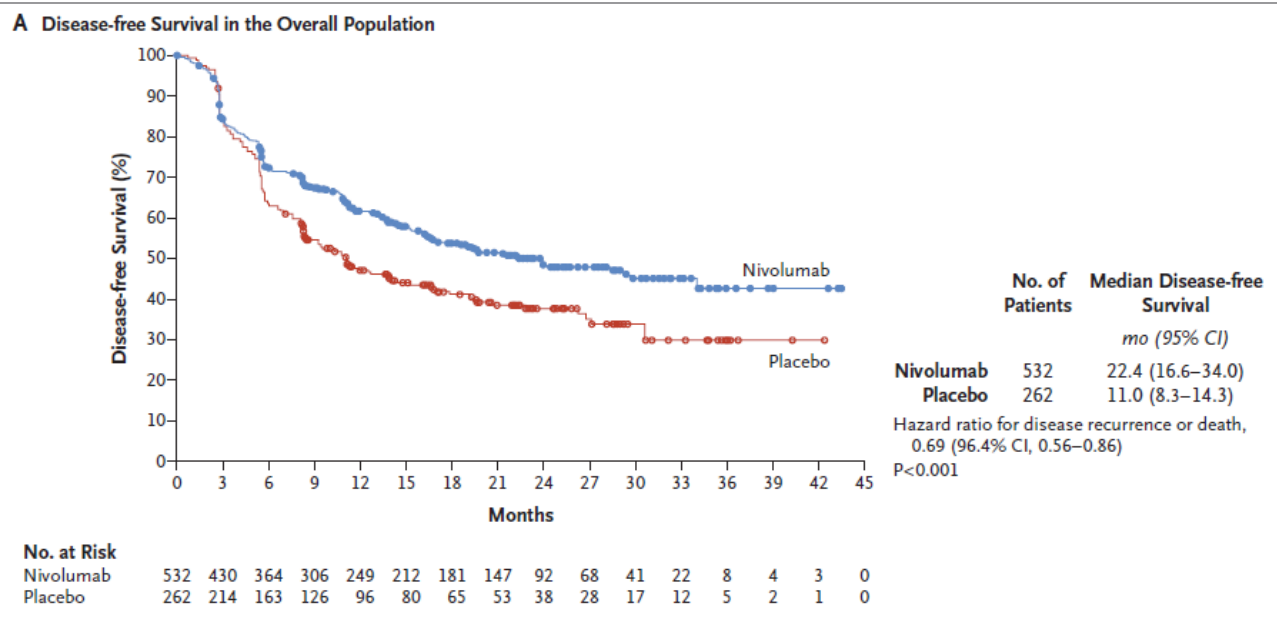
tuvastamiseks iga 12 nädala järel 2 aasta jooksul ja minimaalselt üks uuring iga 6...12 kuu järel aastatel 3...5.

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Nivolumab saavutas statistiliselt olulise 11,4-kuulise haigusvaba elulemise paranemise võrreldes platseeboga.

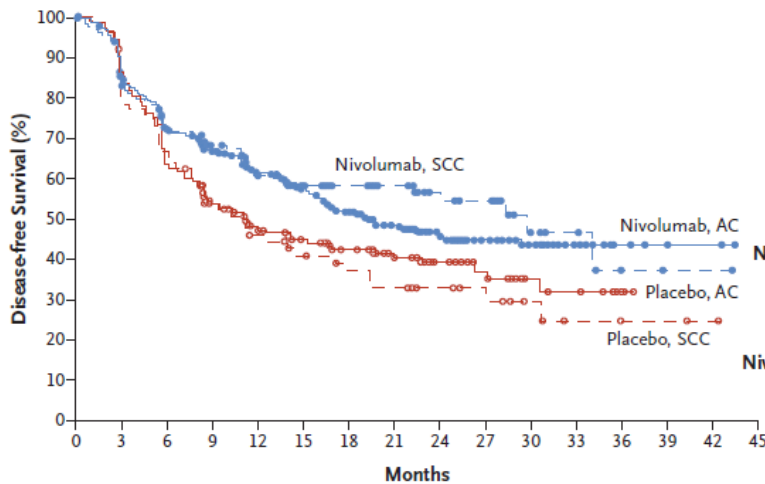
DFS-i eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüsi ajal oli minimaalne järelkontrolli aeg 6,2 kuud ja mediaan 24,4 kuud. Uurija poolt kindlaks määratud **DFS-i mediaan oli nivolumabi puhul 22,4 kuud (95% CI: 16,62; 34,00) ja platseebo puhul 11,0 kuud (95% CI: 8,34; 14,32); HR 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), p-väärtus < 0,001 (Joonis 2).**

DFS kasu nivolumabiga ilmnes sõltumata kasvaja histoloogilisest alatüübist (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) (Joonis 3). Samuti ilmnes DFS kasu nivolumabiga kõikides uuritud patsiendi alarühmades, sealhulgas ECOG staatus (0 või 1), haiguse staadium (II või III) ja PD-L1 ekspressioon ($\geq 1\%$ või $< 1\%$).



Joonis 2. Haigusvaba elulemus (DFS) uuringu kogupopulatsioonis

B Disease-free Survival According to Histologic Type



	No. of Patients	Median Disease-free Survival mo (95% CI)
Nivolumab, AC	376	19.4 (15.9–29.4)
Placebo, AC	187	11.1 (8.3–16.8)
Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.75 (95% CI, 0.59–0.96)		
Nivolumab, SCC	155	29.7 (14.4–NE)
Placebo, SCC	75	11.0 (7.6–17.8)
Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.61 (95% CI, 0.42–0.88)		

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab, AC	376	305	257	219	178	151	125	99	65	45	32	16	6	3	2	0
Nivolumab, SCC	155	124	106	87	71	61	56	48	27	23	9	6	2	1	1	0
Placebo, AC	187	156	114	92	68	57	47	37	26	18	11	9	3	0	0	0
Placebo, SCC	75	58	49	34	28	23	18	16	12	10	6	3	2	2	1	0

Joonis 3. Haigusvaba elulemus (DFS) vastavalt histoloogilisele alatüübile
AC = adenokartsinoom; SCC = lamerakuline kartsinoom

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Esmase vaheanalüüsi teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid kaugmetastaaside-vaba elulemus ja patsientide raporteeritud tulemused FACT-E (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal*) ja EQ-5D-3L (*European Quality of Life – 5 Dimensions questionnaire*) küsimustike järgi.

Üldise elulemuse (OS) tulemusi raporteeritakse tulevases lõppanalüüsis.

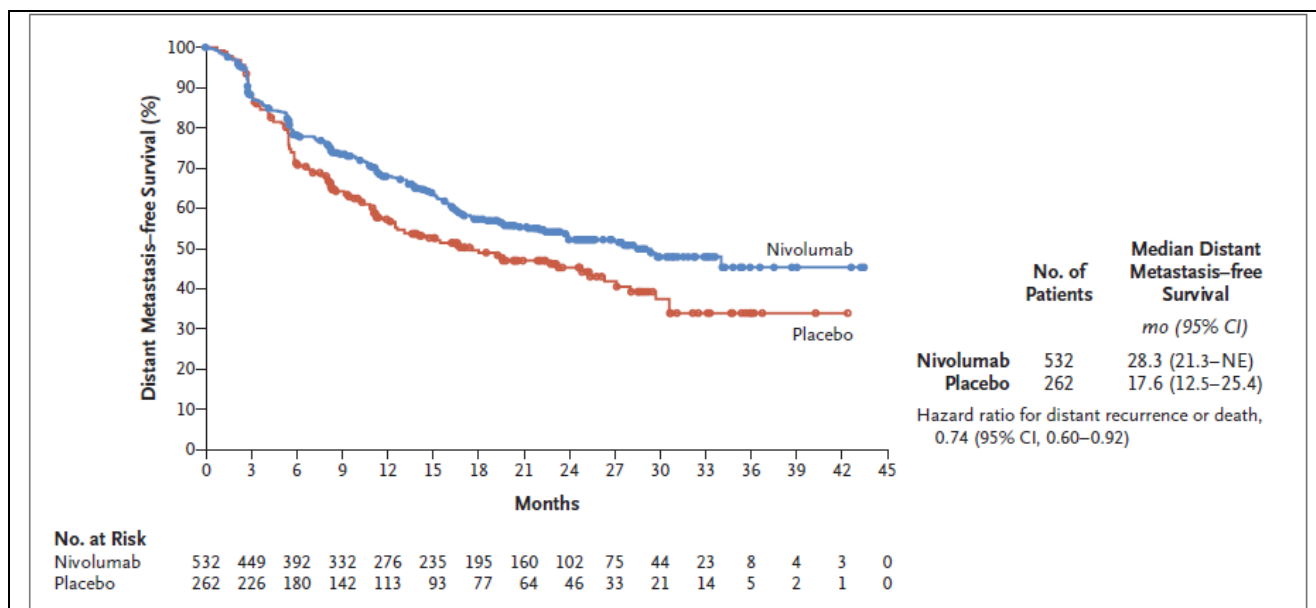
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Kaugmetastaaside-vaba elulemus

Esmase vaheanalüüsi ajaks esines 366 retsidiivi ja 30 surma. Kaugmetastaase esines nivolumabi rühmas vähem kui platseebo rühmas: vastavalt 154/532 juhtu (29%) vs 103/262 juhtu (39%). **Mediaanne kaugmetastaaside-vaba elulemus oli nivolumabi rühmas 28,3 kuud (95% CI 21,3; mittehinnatav) ja platseebo rühmas 17,6 kuud (95% CI 12,5; 25,4) (HR 0,74; 95% CI 0,60; 0,92) (Joonis 4).** Seega oli kaugmetastaaside või surma esinemisrisk nivolumabiga 26% madalam kui platseeboga.

Patsientide raporteeritud tulemused

Nii nivolumabi kui ka platseebo rühmades täheldati mitmel ajahetkel kliiniliselt olulist paranemist EQ-5D-3L visuaalse analoogi skaalal. FACT-E üldskooris ega EQ-5D-3L kasulikkuse (*utility*) indeksis ei esinenud kliiniliselt olulist paranemist. Need leiud näitavad, et patsientide **tervisega seotud elukvaliteet püsis raviperioodi jooksul stabiilne.**



Joonis 4. Kaugmetastaaside vaba elumus ravikavatsuslikus populatsioonis

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Ülemiste hingamisteede infektsioon, lümfopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, söögiisu vähenemine, hüperglükeemia, peavalu, düspnoe, köha, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, lööve, sügelus, lihaste ja luustiku valu, artralgia, jõuetus, pürektsia, ASAT aktiivsuse suurenemine, hüponatreemia, hüpoalbumineemia, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kreatiniinisalduse suurenemine, ALAT aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaleemia, amülaasi aktiivsuse suurenemine, hüpokaltseemia, hüpomagneseemia, hüpokaleemia, hüperkaltseemia.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Pneumoonia, bronhiit, infusiooniga seotud reaktsioon, ülitundlikkus, hüpotüreos, hüpertüreos, türeoidiit, dehüdratsioon, kehakaalu langus, hüpo- ja hüperglükeemia, perifeerne neuropaatia, pearinglus, hägune nägemine, kuivsilmsus, tahhükardia, kodade virvendusarütmia, hüpertensioon, pneumoniit, pleuraefusioon, koliit, stomatiit, suukuivus, vitiliigo, nahakuivus, erütem, alopeetsia, artriit, neerupuudulikkus, valu, rindkerevalu, tursed, üldbilirubiini sisalduse suurenemine, hüpermagneseemia, hüpernatreemia,
Rasked kõrvaltoimed	CheckMate 577 uuringus esines raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid 8% patsientidel nivolumabi rühmas ja 3% patsientidel platseeborühmas. Kõige sagedasemad mis tahes raskusastmega kõrvalnähud, mida peeti

	uuringuraviga seotuks, olid väsimus, kõhulahtisus, sügelus ja lööve nivolumabi saanud patsientidel ning kõhulahtisus ja väsimus platseebot saanud patsientidel.
Võimalikud tüsistused	Nivolumabi monoterapia ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh: <ul style="list-style-type: none"> - rasket pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust; - rasket kõhulahtisust või koliiti; - rasket hepatiiti; - rasket nefriiti ja neerufunktsiooni häiret; - raskeid endokrinopaatiaid; - rasket löövet; - rasket infusiooniga seotud reaktsiooni.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Nivolumabi ravi sagedasemad kõrvaltoimed on äratoodud ravimiomaduste kokkuvõtetes [18].

Sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik ravimi manustamise edasilükkamine või katkestamine.

Nivolumab põhjustab **immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid**. Patsiente tuleb pidevalt jälgida (vähemalt 5 kuud pärast viimase annuse manustamist), sest nivolumabi kõrvaltoimed võivad ilmned mis tahes hetkel nivolumab-ravi ajal või pärast selle katkestamist. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtlusel tuleb etioloogia kinnitamiseks anda adekvaatne hinnang või välistada muud põhjused. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb katkestada nivolumabi kasutamine ning manustada kortikosteroide. Kui kõrvaltoimete raviks kasutatakse immunosuppressiooni kortikosteroididega, tuleb paranemise korral annust astmeliselt vähendada vähemalt 1 kuu jooksul. Kiire annuse vähendamine võib põhjustada kõrvaltoime süvenemist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, siis tuleb lisada immunosupressiivne ravi, mis ei sisalda kortikosteroide. Nivolumabi manustamist ei tohi uuesti alustada ajal, mil patsient saab kortikosteroide immunosupressiivse annusena või muud immunosupressiivset ravi. Immuosupressiivset ravi saavatel patsientidel tuleb oportunistlike infektsioonide ennetamiseks kasutada antibiootikumprofülaktikat.

Pneumoniit – Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Võimalik pneumoniit tuleb kinnitada radioloogiliselt ja välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), ravimi manustamine tuleb edasi lükata 2. raskusastme pneumoniidi korral ja ravi PD-1 antikehaga tuleb lõplikult katkestada 3. raskusastme, 4. raskusastme või korduva 2. raskusastme pneumoniidi korral.

Koliit – Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või ekvivalentset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), PD-1 antikeha manustamine tuleb edasi lükata 2. või 3. raskusastme koliidi korral ja ravi tuleb lõplikult katkestada 4. raskusastme koliidi korral. Arvesse tuleb võtta seedetrakti mulgustumise võimalikku riski.

Hepatiit – Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja hepatiidi sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Manustada tuleb kortikosteroide (esialgne annus 0,5...1 mg/kg prednisooni või

samaväärset ravimit ööpäevas (2. raskusastme juhud) ja 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (≥ 3 . Raskusastme juhud), millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja maksaensüümide taseme tõusu raskuse põhjal tuleb ravimi manustamine edasi lükata või ravi katkestada.

Nefriit – Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ja välistada teised neerufunktsiooni häire põhjused. Kortikosteroide tuleb manustada ≥ 2 . raskusastme juhtude korral (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja kreatiniini taseme tõusu raskuse põhjal tuleb nivolumabi manustamine edasi lükata 2. raskusastme ja ravi lõplikult katkestada 3. raskusastme või 4. raskusastme nefriidi korral.

Endokrinopaatiad – Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiate korral võib olla vajalik pikaajaline hormoonasendusravi. Raviga on täheldatud endokrinopaatiate, sealhulgas hüpfüsiidi, I tüüpi suhkurtõve, diabeetilise ketoatsidoosi, hüpotüreoidismi ja hüpertüreoidismi esinemist. Patsientidel tuleb jälgida endokrinopaatia kliiniliste nähtude ja sümptomite esinemist ning muutusi kilpnäärme talitluses (ravi alguses, perioodiliselt ravi käigus ning vastavalt kliinilisele hinnangule). Patsientidel võib esineda väsimus, peavalu, vaimse seisundi muutused, kõhuvalu, ebatavaline sooletalitus ja hüpotensioon või mittespetsiifilised sümptomid, mis võivad sarnaneda muude põhjustega, nagu aju metastaasid või põhihaigus. Kui muu etioloogia ei ole kinnitust leidnud, tuleb neid käsitleda kui immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia tunnuseid ja sümptome.

Sümptomaatilise hüpotüreosi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja alustada kilpnäärmehormoonide asendusravi vastavalt vajadusele. Ägeda kilpnäärme infektsiooni kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral PD-1 antikeha manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kilpnäärme funktsiooni jälgimist tuleb jätkata tagamaks sobiva hormoonasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada füsioloogilise kortikosteroidi asendusravi. Neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise hüpfüsiidi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada hormoonasendusravi. Ägeda hüpfüsi põletiku kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Hüpfüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise diabeedi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja alustada vastavalt vajadusele insuliinasendusravi. Veresuhkru jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva insuliinasendusravi rakendamist.

Lööve – Raske lööbe korral tuleb manustada kortikosteroide annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Ravi nivolumabiga tuleb katkestada 3. astme lööbe ja lõpetada 4. astme lööbe korral. Kui ilmnevad Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) sümptomid või tunnused tuleb ravi nivolumabiga katkestada ning patsient suunata seisundi hindamiseks ja edasiseks raviks selleks spetsialiseerunud üksusesse.

Infusiooniga seotud reaktsioon – Tõsise või eluohtliku reaktsiooni korral tuleb nivolumabi infusioon katkestada ning määrata asjakohane ravi. Infusiooniga seotud kerge või mõõduka reaktsiooni korral võib hoolikal jälgimisel jätkata nivolumabi manustamist ning infusiooniga seotud reaktsioonide ennetamiseks võib kasutada premedikatsiooni vastavalt kohalikele ravijuhistele

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i>
-

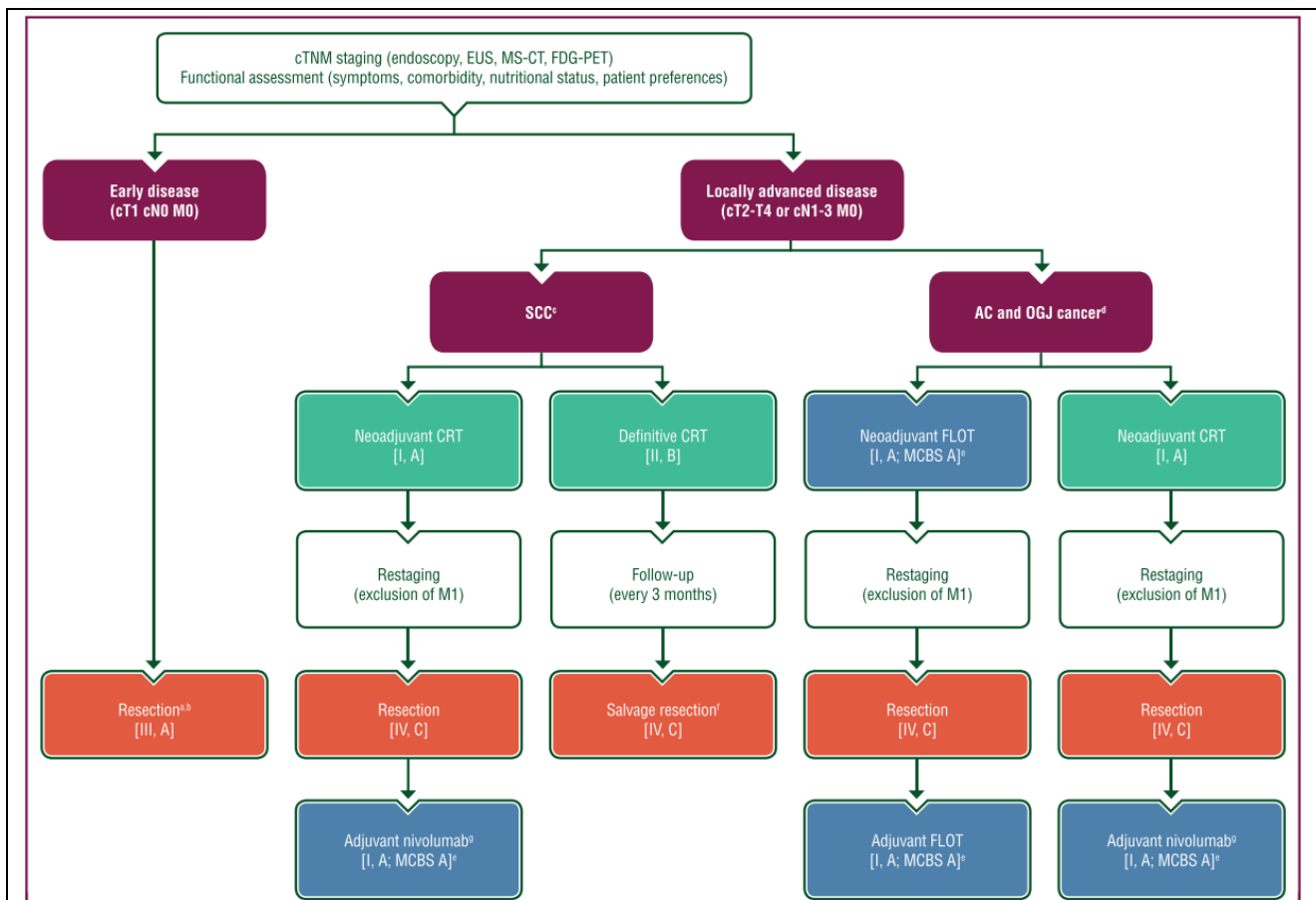
5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
-	-	Alternatiivne adjuvantravi puudub.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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>	
1. ESMO [6]	2022	Patsiendid, kellel on söögitoru lamerakuline kartsinoom või adenokartsinoom, sealhulgas söögitoru ühenduskoha vähk, kes on läbinud neoadjuvantse kemoradioterapia ja kellel on resektsiooniproovis patoloogilise jääkhaiguse tunnused ($\geq ypT1$ ja/või $\geq ypN1$), tuleb ravida adjuvantse nivolumabiga (Joonis 5).	I, A MCBS: A
		Alternatiivne soovitus puudub	-



Joonis 5. ESMO 2022 ravi algoritm lokaalselt levinud SCC, AC ja OGJ raviks

AC = adenokartsinoom; CRT = kemoradioteraapia; FLOT = fluorouratsiil-leukovoriin-oksaliplatiin-dotsetakseel; OGJ = söögitoru ühenduskoha vähk; SCC = lamerakuline kartsinoom.

3. NCCN [7]	2023	Adjuvantne nivolumab on soovitatud söögitoru ja söögitoru ühenduskoha lamerakulise kartsinoomi või adenokartsinoomi raviks kemoradioteraapia ja R0 reseksiooni järgselt kui patsient on ypT positiivne ja/või N positiivne.	Kategooria 1
		Jälgimine	-

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

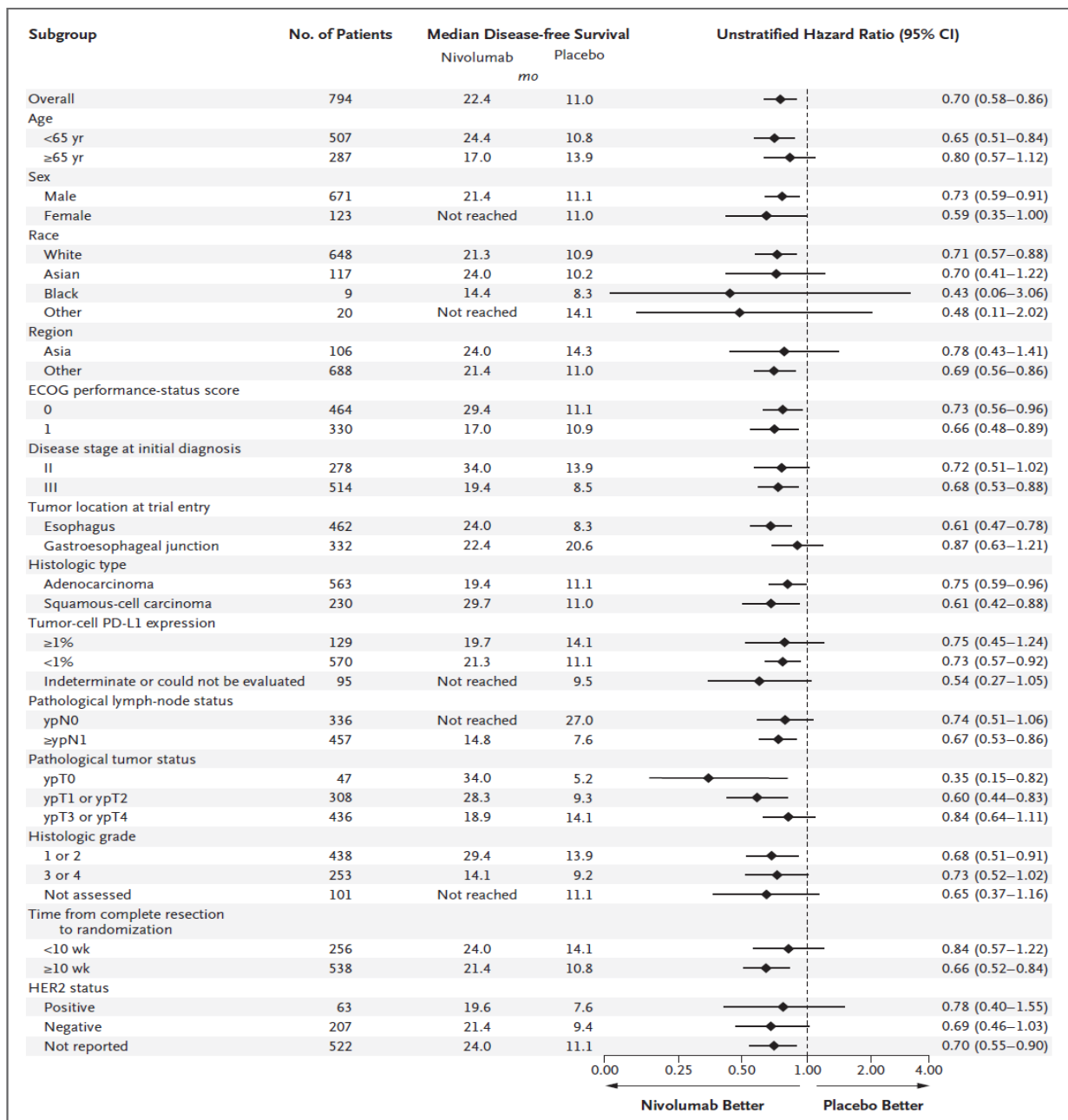
Nivolumab (OPDIVO) on esimene ja seni ainus ravim, mis on näidanud olulist haigusvaba elulemuse pikendamist lokaalselt levinud söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähiga patsientidel pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioteraapiat ja reseksiooni.

Nivolumabi efektiivsust selle näidustusel hinnati 3. faasi randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus **CheckMate 577** [17]. Uuringu võrdlusravi platseebo vastab Eesti oludele: täna on peamine ravistrateegia reseksiooni järgselt aktiivne jälgimine.

CheckMate 577 uuringus näidati nivolumabi rühmas 11,4-kuulist haigusvaba elulemuse (DFS)

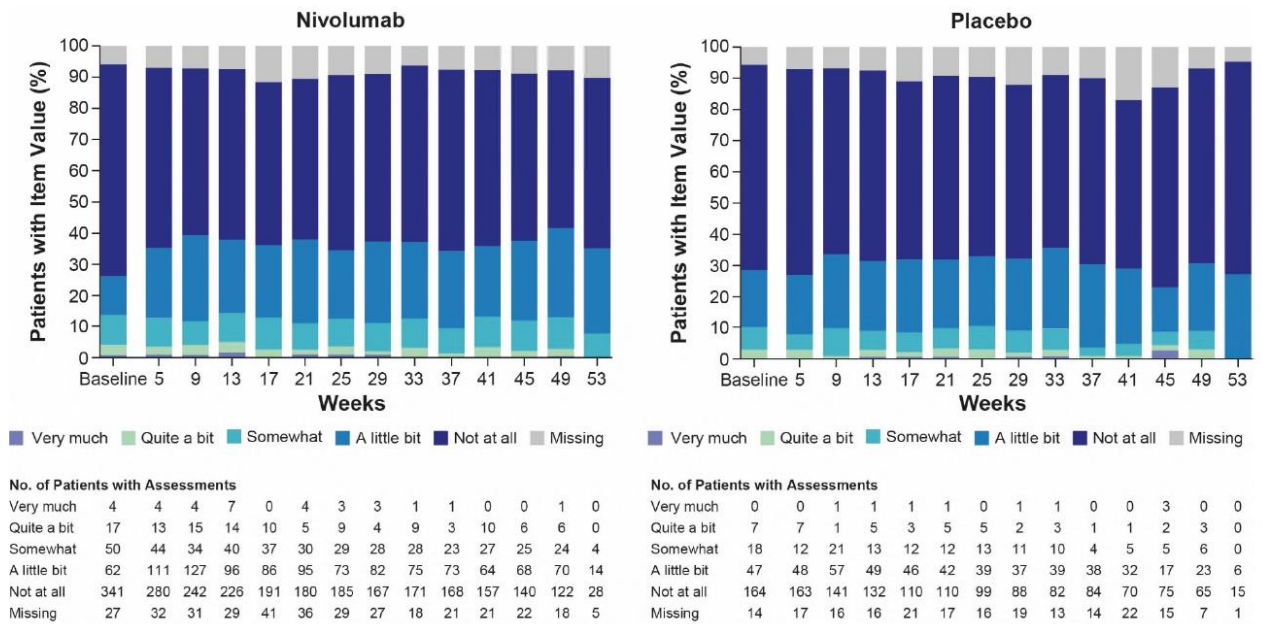
pikenemist kasvu võrreldes platseeboga: mediaan-DFS oli vastavalt **22,4 kuud ja 11,0 kuud** (HR 0,69; P<0,001). Nivolumab-ravi vähendas haiguse retsidiivi või surma riski **31% võrra**. Mediaanse jälgimisajaga 24,4 kuud olid DFS kõverad püsivalt eraldunud ning nivolumabiga ravitud patsientidel esines haiguse retsidiivi vähem kui platseebot saanud patsientidel (vastavalt 41% vs 56%).

Nivolumabi DFS kasu platseebo ees ilmnes kõikides eelmääratud patsiendi alarühmades (Joonis 6), sealhulgas histoloogiline alatüüp (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom), ECOG staatus (0 või 1), haiguse staadium (II või III) ja PD-L1 ekspressioon ($\geq 1\%$ või $< 1\%$). Uuring CheckMate 577 jätkub ning üldise elulemuse (OS) analüüs on planeeritud siis, kui on aset leidnud 460 OS sündmust. Esmase vaheanalüüsi ajaks esines 30 surma.



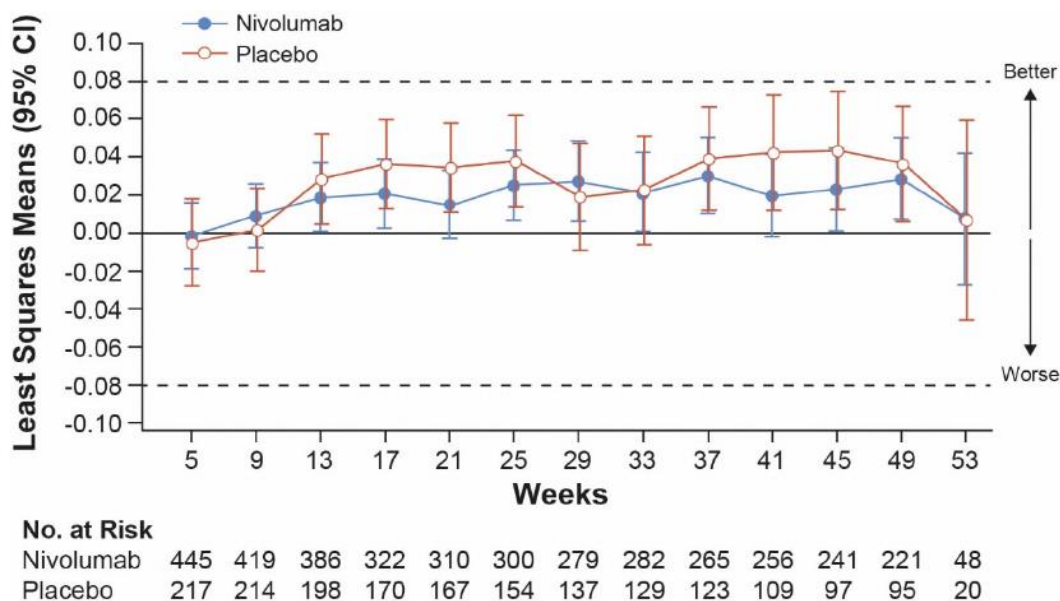
Joonis 6. Haigusvaba elulemuse (DFS) alarühmade kaupa, CheckMate 577 [17]

Nivolumabi on Eestis kasutatud aastast 2017 ja ravimi ohutusprofiil on hästi teada. Uuringus CheckMate 577 olid enamik raviga seotud kõrvaltoimed kerged (1.-2. raskusaste) ja 13% olid mõõdukad kuni rasked (3.-4. raskusaste) [17]. Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas nivolumabi ravi vähem kui 10% patsientidest. Kokku 86% nivolumabi rühma patsientidest said $\geq 90\%$ -i planeeritud annuseintensiivsusest. Kuigi nivolumab on aktiivravi, raporteeris enamik patsiente, et ravi kõrvaltoimed „ei häiri mind üldse“ [17]. Patsientide osakaal, kes hindasid, et kõrvaltoimed neid häirivad, oli nivolumabi ja platseebo rühmades sarnane (ca 30%) (Joonis 7).



Joonis 7. FACT-E hinnang, millisel määral on kõrvaltoimed patsiendi jaoks häirivad

Oluline on ka see, et **nivolumab-ravi säilitas patsientide EQ-5D-3L elukvaliteedi skoori** ning skoorid olid kõikidel ajahetkedel võrreldavad platseeborühmaga (Joonis 8) [17].



Joonis 8. EQ-5D kasulikkuse skoor

Punktiirjooned tähistavad kliiniliselt olulist erinevust (0,08 punkti).

Kokkuvõttes on nivolumab esimene ja seni ainus ravim, mis on näidanud olulist haigusvaba elulemuse pikendamist (11,4 kuu võrra) lokaalselt levinud söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähiga patsientidel pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioterapiat ja resektsiooni. Nivolumab vähendas haiguse retsidiivi riski, säilitades samas stabiilse elukvaliteedi skoori.

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.

Nivolumabi soovituslik annus söögitoru vähi adjuvantraviks on:

- 240 mg iga 2 nädala järel 30 minuti jooksul või
- 480 mg iga 4 nädala järel 30 minuti jooksul.

Ravimi peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal kooskõlas heade tavadega, pöörates erilist tähelepanu aseptika nõuetele.

Enne ravi alustamist ja/või ravimomaduste kokkuvõttes määratud perioodidel tuleb patsientidel teostada järgmised meditsiinilised uuringud, mis ei erine praegusest kliinilisest tavapraktikast:

1. Kliinilise keemia analüüs
2. Vere hemogramm viieosalise leukogrammiga
3. Kilpnäärme hormoonid (iga teine ravikord)

Nivolumab infusioon ei vaja eelnevat premedikatsiooni ning intensiivravi palatiga jälgimist. Ravim manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul ilma premedikatsioonita.

Ravi teostamise järel ei vaja patsient jälgimist. Teenus on eelistatult ambulatoorne.

Vajalikud toimingud:

1. Haiguse levikuulatuse selgitamine, raviplaani koostamine ja täpsete ravimidooside arvutus tulenevalt patsiendi parameetritest ning analüüside ja teostatud uuringute tulemustest.
2. Vajadusel lisaravi (näiteks valuravi) määramine.
3. Dokumenteerimine vastavalt kehtestatud korrale.
4. Ravi läbiviimine (Nivolumabi 30-minutiline infusioon)
5. Patsiendi jälgimine ravi ajal, kõrvaltoimete ja raviinfusiooniaegsete tüsistuste raporteerimine.
6. Nõustamine toimetulekuks ravikuuride vahelisel perioodil

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 söögitorukasvajate ravis.</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad</i></p>	<p>Teenust osutatakse eelistatult ambulatoorselt.</p>

<i>variandid.</i>	
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogiline raviteenus
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 ole kohaldatav
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>	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <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>	
Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus nivolumabiga on Eestis olemas, kuid teistel näidustustel.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Nivolumab on tervishoiuteenuse loetelus alates 2017. aastast.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud.
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud.

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1 (4 nädalane ravi)
--	---------------------

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	7	6	42
2. aasta	8	11	88
3. aasta	8	11	88
4. aasta	8	11	88

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Nivolumabi raviks näidustatud patsientide arv Eestis on arvestatud järgnevalt:

Nivolumabi sihtgrupp Eestis	Osakaal	Patsientide arv	Allikas
Söögitoruvähi esinemissagedus	100%	89	Tervise Arengu Instituut, keskmine C15 haigusjuhtude arv eelneva 5 aasta jooksul (2016-2020) [4].
Diagnoosimisel lokaalselt või regionaalselt levinud	30%	27	Mägi 2022 [1]. Piirkondlike lümfisõlmede või naaberelundite haaratus diagnoosil, C15.
Kemoradioterapia ja reseksioon	-	10	Eesti eksperdi arvamusel 10 lõikust aastas
Patoloogiline jääkhaigus pärast R0 reseksiooni	71-81%	7-8	Blum 2015; Bosset 1997; Reynolds 2007; van Hagen 2012; van Meerten 2006; Walsh 1996 [9]–[14]

Nivolumabi manustatakse kas iga 2 nädala järel (240 mg annus) või iga 4 nädala järel (480 mg annus). Uuringus CheckMate 577 oli adjuvantravi kestus 1 aasta. 229/501 (45,7%) patsiente lõpetasid 12 kuud adjuvantravi, 272/501 (54,3%) patsiente katkestasid ravi varakult kas haiguse progressiooni, kõrvaltoimete või muu põhjuse tõttu. Mediaanne nivolumabi ravi kestus oli 10,1 kuud. Prognoosis on arvestatud, et 4-nädalasi raviteenuseid kasutatakse esimesel aastal keskmiselt 6 korda isiku kohta, kuna kõik patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest, ja järgnevatel aastatel keskmiselt 11 korda isiku kohta.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

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

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>50% (Orienteeruvalt)</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>25% (Orienteeruvalt)</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla AS</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>25% (Orienteeruvalt)</i>

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmetega

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>	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
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>	-
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	100% (vt punkt 9.2)
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>	Taotletava tervishoiuteenuse osutamiseks ei ole vaja täiendavaid teenuseid, mis erineksid praegusest alternatiivist (jälgimine). Ravi ajal teostatakse raviefekti hindavad radioloogilised uuringud (KT või MRT). Radioloogilise progressiooni kinnitumisel taotletava tervishoiuteenuse osutamine lõpetatakse.
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>	Jälgimine hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).

10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Ei ole teada.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetusele taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetusele alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

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

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

Müügiloahoidja esitab hinnapakumise eraldi.

Kontaktandmed: nelly.ponomarjova@swixxbiopharma.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁷, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Müügiloahoidja esitab tervishoiu ökonomilise analüüsi eraldi.

Kontaktandmed: nelly.ponomarjova@swixxbiopharma.com

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse 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>
NICE [20]	2021	NICE andis positiivse otsuse nivolumabi kasutamiseks söögitoru- ja söögitoru-

⁷ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

		ühenduskoha vähi adjuvantravis. NICE Komitee järeldas, et nii ravimitootja kui NICE ERG analüüside ICER/QALY tulemus jääb alla kulutõhusa [redacted] läve.
SMC [21]	2022	SMC andis positiivse otsuse nivolumabi kasutamiseks söögitoru- ja söögitoru-ühenduskoha vähi adjuvantravis. Baasjuhtumi ICER/QALY oli [redacted] stsenaarium analüüsidest varieerus ICER/QALY [redacted] kuni [redacted] SMC hindas nivolumabi taotletaval näidustusel kulutõhusaks.

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 sätestatud 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.

Teenuse osutamisel ei ole reaalne eeldada patsiendilt omaosalust.

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>	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline.
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>	Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine. Adjuvantse nivolumabi ravi kestus oli CheckMate 577 uuringus 1 aasta; ravi tuleb lõpetada ka haiguse progressiooni või vastuvõetamatute kõrvaltoimete korral.
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	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- Söögitoruvähk või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähk
- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Patsiendil esineb jääkhaigus ning vähemalt ypN1 või ypT1 pärast kemoradioterapiat ja täielikku kirurgilist resektsiooni.

Nivolumab adjuvantse ravi maksimaalseks kestuseks on 1 aasta.

13. Kasutatud kirjandus

- [1] M. Mägi, P. Härmaorg, L. Kullamaa, O. Nõmm, ja K. Innos, „Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019“. Tervise Arengu Instituut, 2022.
- [2] E. O. Then *et al.*, „Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis“, *World J. Oncol.*, kd 11, nr 2, lk 55–64, apr 2020, doi: 10.14740/wjon1254.
- [3] GLOBOCAN, „Cancer fact sheet: Oesophagus (2020)“. [Online]. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>
- [4] Tervise Arengu Instituut, „PK10: Pahaloomuliste kasvujate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. PxWeb“. Vaadatud: 13. detsember 2022. [Online]. Available at: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04Pahaloomulise dKasvajad/PK10.px/
- [5] T. W. Rice, D. T. Patil, ja E. H. Blackstone, „8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice“, *Ann. Cardiothorac. Surg.*, kd 6, nr 2, lk 119–130, märts 2017, doi: 10.21037/acs.2017.03.14.
- [6] R. Obermannová *et al.*, „Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up“, *Ann. Oncol.*, kd 33, nr 10, lk 992–1004, okt 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.
- [7] NCCN, „NCCN Guidelines Version 3.2023. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers“. [Online]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
- [8] Y.-K. Chao, H.-S. Chen, B.-Y. Wang, P.-K. Hsu, C.-C. Liu, ja S.-C. Wu, „Factors associated with survival in patients with oesophageal cancer who achieve pathological complete response after chemoradiotherapy: a nationwide population-based study“, *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, kd 51, nr 1, lk 155–159, jaan 2017, doi: 10.1093/ejcts/ezw246.
- [9] S. Blum, D. Lee, D. Gillis, D. F. McEniery, S. Reddel, ja P. McCombe, „Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients“, *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.*, kd 22, nr 7, lk 1164–1169, juuli 2015, doi: 10.1016/j.jocn.2015.01.022.
- [10] J. F. Bosset *et al.*, „Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus“, *N. Engl. J. Med.*, kd 337, nr 3, lk 161–167, juuli 1997, doi: 10.1056/NEJM199707173370304.
- [11] J. V. Reynolds *et al.*, „Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer“, *Ann. Surg.*, kd 245, nr 5, lk 707–716, mai 2007, doi: 10.1097/01.sla.0000254367.15810.38.
- [12] P. van Hagen *et al.*, „Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer“, *N.*

Engl. J. Med., kd 366, nr 22, lk 2074–2084, mai 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1112088.

[13] E. van Meerten *et al.*, „Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study“, *Br. J. Cancer*, kd 94, nr 10, lk 1389–1394, mai 2006, doi: 10.1038/sj.bjc.6603134.

[14] T. N. Walsh, N. Noonan, D. Hollywood, A. Kelly, N. Keeling, ja T. P. Hennessy, „A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma“, *N. Engl. J. Med.*, kd 335, nr 7, lk 462–467, aug 1996, doi: 10.1056/NEJM199608153350702.

[15] V. Oppedijk *et al.*, „Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials“, *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, kd 32, nr 5, lk 385–391, veebr 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.51.2186.

[16] M. Pape *et al.*, „Disease-free and overall survival in nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junctional cancer after treatment with curative intent: A nationwide population-based study.“, *J. Clin. Oncol.*, kd 39, nr 3_suppl, lk 246–246, jaan 2021, doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.246.

[17] R. J. Kelly *et al.*, „Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer“, *N. Engl. J. Med.*, kd 384, nr 13, lk 1191–1203, apr 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2032125.

[18] „OPDIVO (nivolumab) - Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_et.pdf

[19] J. Han, Z. Wang, ja C. Liu, „Survival and complications after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for esophageal cancer: a meta-analysis“, *Future Oncol. Lond. Engl.*, kd 17, nr 17, lk 2257–2274, juuni 2021, doi: 10.2217/fon-2021-0021.

[20] NICE, „Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer“. Vaadatud: 5. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta746/history>

[21] SMC, „Nivolumab (Opdivo)“, Scottish Medicines Consortium. Vaadatud: 5. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2429/>

Taotluse esitamise kuupäev	27.11.2023
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Nelli Ponomarjova <i>(allkirjastatud digitaalselt)"</i>
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>	