

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	309R (kopsuvähi süsteemravi)
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Durvalumab'i lisamine levinud väikerakulise kopsuvähi raviskeemi.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmise) 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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärgiks on lisada durvalumab levinud väikerakulise kopsuvähi raviskeemi sarnaselt atesolizumabiga, mille taotlus on käesoleval aastal tervishoiuteenusena menetluses.

Durvalumab ja atesolizumab on mõlemad immuunkontrollpunkti PD-L1 inhibiitorid, ravimite efektiivsuse ja ohutuse näitajad kaugelelevinud väikerakulise kopsuvähi (ES-SCLC, extensive stage small cell lung cancer) ravis on sarnased tuginedes 3. faasi kliinilistele uuringutele.

CASPIAN uuringus hinnati durvalumabi efektiivsust ja ohutust esmavaliku ravina kombinatsioonis platinapõhise keemiaravi (karboplatiini või tsisplatiini) ja etoposiidiga. IMpower 133 uuringus hinnati atesolizumabi kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga.

Durvalumabi lisandumine väikerakulise kopsuvähi ravivalikusse võimaldab tõendus põhiselt kasutada patsientidele sobivaimat platinapõhist keemiaravi.

Väikerakuline kopsuvähk on kõige agressiivsem kopsuvähi vorm. Haiguse 5-aasta elulemus on haiguse varajases staadiumis 14,7-27,3% ja kaugele levinud staadiumis vaid 2,8% (Pavan 2019). 2/3-l patsientidest diagnoositakse haigus kaugelelevinud staadiumis (ES-SCLC), mille puhul ravi on palliatiivne, kasutatakse platinapõhist keemiaravi (karboplatiini või tsisplatiini) kombinatsioonis etoposiidiga (EP). Etoposiidi ja tsisplatiini kombinatsiooni peetakse eelistatuks, tänase päevani ei ole väikerakulise kopsuvähi ravis ükski teine proovitud keemiaravi kombinatsioon paremust näidanud (Murray 2006). Vaatamata faktile, et väikerakulist kopsuvähki peetakse üheks kõige keemiaravitundlikumaks vähivormiks, on keemiaraviga saavutatav efekt suhteliselt lühiaegne, enamusel ES-SCLC patsientidel haigus progresseerub keemiaravi järgselt, progressioonivaba elulemuse mediaan on kõigest 5,5 kuud ja üldise elulemuse mediaan < 10 kuu (Foster 2011).

Erinevalt mitte-väikerakk kopsuvähist ei ole väikerakulise kopsuvähi ravis rohkem kui 40 aasta jooksul uusi efektiivseid ravimeid kliinilisse kasutusse jõudnud. Seetõttu on nende patsientide puhul oluline vajadus uue tõhusa ravimi lisandumisele raviskeemi, mis võimaldab pikendada progressioonivaba ja üldist elulemust.

SCLC korral on leitud kõrge mutatsioonide esinemissagedus, mistõttu on need kasvajakasvaja immunogeensed ja võiksid alluda immuunravile (Pavan 2019).

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

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	IMFINZI (durvalumab) kombinatsioonis platiinapõhise keemiaravi (karboplatiini või tsisplatiini) ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakulise kopsuvähi esmavaliku ravina täiskasvanud patsientidel.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C34
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Kopsuvähk on üheks kõige sagedamini esinevatest pahaloomulistest kasvajatest nii Euroopas, Põhja-Ameerikas kui ka Eestis. Surma põhjusena on kopsuvähk pahaloomulistest kasvajatest esikohal, põhjustades rohkem vähisurmasid kui rinnavähk, jämesoolevähk ning esnäärmevähk kokku (Eesti Arst 2010). Eesti Vähiregistri 2015-2017 andmetel haigestub Eestis igal aastal kopsuvähki ligikaudu 838 inimest.</p> <p>Histoloogia alusel jaotatakse kopsuvähk mitte-väikerakuliseks kopsuvähiks (85%) ja väikerakuliseks kopsuvähiks (small cell lung cancer, SCLC), viimast kirjeldatakse umbes 15%-l kopsuvähkidest. Eesti Vähiregistri alusel leiti väikerakuline kopsuvähk meestel 15% ja naistel 14% kõikidest kopsuvähkidest. SCLC on kõige agressiivsem kopsuvähi vorm, mida iseloomustab kiire kasv, varases staadiumis metastaaside teke ja esmane ravivastus platiinapõhisele keemiaravile (Pavan 2019).</p> <p>Vastavalt The Veterans Administration Lung Group (VALG) süsteemile klassifitseeritakse SCLC lokaalseks (limited stage, LS) ja kaugelearenenud staadiumiga (extensive-stage, ES) haiguseks. Lokaalne haigus piirdub ühe rindkere poolega koos mediastinaalsete, kontralateraalsete hiiluse ja ipsilateraalsete supraklavikulaarsete lümfisõlmede haaratusega. Kaugelearenenud staadiumis on haigus levinud üle nimetatud anatoomiliste piiride (Carter 2014). Rohkem kui 70%-l patsientidest diagnoositakse haigus esmaselt juba kaugelearenenud staadiumis (ES-SCLC), mille puhul praegune standardravi on palliatiivne koosnedes platiinapõhise keemiaravi (tsisplatiini või karboplatiini) kombinatsioonist etoposiidiga. SCLC puhul ei ole hetkel teada prediktiivseid molekulaarseid markereid. (NCCN v.3 2020; ESMO Clinical Practice Guidelines for SCLC 2013). Kuigi praeguse standardraviga saavutatakse umbes 70%-l patsientidest ravivastus, progresseerub haigus kiiresti enamusel patsientidest ja üldise elulemuse mediaan on lühem kui 10 kuud (ESMO 2013).</p>	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus <i>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 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).</i>
Durvalumabi kombinatsioonis platiinapõhise keemiaravi (karboplatiin või tsisplatiin) ja etoposiidiga ES-SCLC ravis on uuritud III faasi kliinilises uuringus CASPIAN. EMA kinnitust sellele näidustusele oodatakse 23. septembriks 2020, CHMP arvamust

oodatakse 23. juuliks 2020.

Uuringu CASPIAN tulemused on publitseeritud:

Paz-Ares L, Jiang H, Huang Y, Dennis P. CASPIAN: phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC. J Thorac Oncol. 2017;12(11):S2398. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.11.015>.

Täiendatud andmed esitati ASCO 2020 konverentsil

Luis G. Paz-Ares et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated Results from the phase III CASPIAN study. ASCO 2020 <https://meetinglibrary.asco.org/record/184541/abstract>

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise 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.

III faasi uuring CASPIAN hindas durvalumabi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud väikerakulise kopsuvähiga (ES-SCLC) täiskasvanud (vanus vähemalt 18a) patsientidel.

Uuringusse randomiseeriti 805 ES-SCLC patsienti, kes varem polnud kaugelearenenud haiguse tõttu saanud süsteemravi

- 268 patsienti said durvalumab+platinapõhine keemiaravi+etoposiid (**Durvalumab+EP**)

- 268 patsient said durvalumab + tremelimumab + platinapõhine keemiaravi+etoposiid

- 269 patsienti said platinapõhine keemiaravi+etoposiid (**EP**)

Teise uuringurühma (durvalumab+tremelimumab+platinapõhine keemiaravi+etoposiid) tulemused ei näidanud paremust võrrelduna kasutatava standardraviga (EP) ning seetõttu antud raviskeem ei ole käesoleva taotluse raames oluline ja neid tulemusi järgnevalt ei esitata.

Uuringusse värvati mõõdetava haigusega (RECIST 1.1) patsiendid, kelle vanuse mediaan oli 63 aastat (kvartiilid 57-68) ja kellest mehi oli 70%.

WHO PS 0 – 35% ja WHO PS 1 – 65%.

Mittesuitsetajaid 7%, suitsetajaid / endisi suitsetajaid 93%.

Kesknärvisüsteemi metastaasidega patsiente 10%,

maksa metastaasidega patsiente 39%.

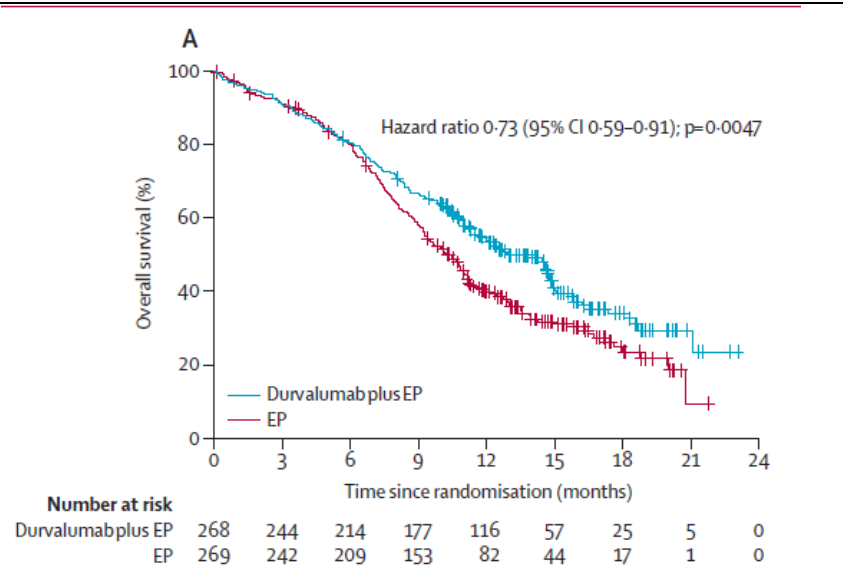
Eeldatav eluiga vähemalt 12 nädalat alates uuringu algusest.

	Durvalumab plus platinum-etoposide (n=268)	Platinum-etoposide (n=269)
Median age, years	62 (58–68)	63 (57–68)
Age group, years		
<65	167 (62%)	157 (58%)
≥65	101 (38%)	112 (42%)
Sex		
Men	190 (71%)	184 (68%)
Women	78 (29%)	85 (32%)
Race		
White	229 (85%)	221 (82%)
Asian	36 (13%)	42 (16%)
Black or African American	2 (1%)	3 (1%)
Other or missing	1 (<1%)	3 (1%)
Disease stage		
III	28 (10%)	24 (9%)
IV	240 (90%)	245 (91%)
WHO performance status		
0	99 (37%)	90 (33%)
1	169 (63%)	179 (67%)
Smoking history		
Never smoker	22 (8%)	15 (6%)
Former smoker	126 (47%)	128 (48%)
Current smoker	120 (45%)	126 (47%)
Brain or CNS metastases		
Yes	28 (10%)	27 (10%)
No	240 (90%)	242 (90%)
Liver metastases		
Yes	108 (40%)	104 (39%)
No	160 (60%)	165 (61%)
Data are median (IQR) or n (%). Data cutoff was March 11, 2019. Platinum-etoposide=etoposide plus either cisplatin or carboplatin.		
Table 1: Baseline patient demographics and disease characteristics		

<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Durvalumab+EP: Durvalumabi manustati intravenoosselt koos platinapõhise keemiaraviga iga 3 nädala järgselt (21-päevane ravitsükkel), kokku 4 ravitsükli</p> <ul style="list-style-type: none"> • durvalumabi (1500 mg) + • etoposidi 80–100 mg/m² iga tsükli alguses 1.-3. päeval + • karboplatiini 5–6 mg/mL / min või • tsisplatiini 75–80 mg/m² iga tsükli esimesel päeval <p>Seejärel jätkati ravi ainult durvalumabiga 1500 mg iga 4 nädala järgselt kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuse tekkeni.</p> <p>Platinapreparaadi (karboplatiini või tsisplatiini) valik mõlemas võrdlusgrupis toimus uurija otsusel.</p>
--	--

		Durvalumab plus platinum- etoposide (n=265)	Platinum- etoposide (n=266)
	Median number of durvalumab doses	7 (6-11)	..
	Patients receiving 12 or more durvalumab doses	64 (24%)	..
	Median total duration of durvalumab, weeks	28.0 (20.0-43.1)	..
	Platinum received*		
	Carboplatin	208 (78%)	208 (78%)
	Cisplatin	65 (25%)	67 (25%)
	Median number of cycles of platinum-etoposide†	4 (4-4)	6 (4-6)
	Patients receiving four or more cycles of platinum-etoposide†	230 (87%)	225 (85%)
	Patients receiving five or more cycles of platinum-etoposide†	3 (1%)	167 (63%)
	Patients receiving six cycles of platinum-etoposide†	1 (<1%)	151 (57%)
	Median total duration of platinum-etoposide, weeks†	11.9 (11.7-12.9)	18.7 (12.3-20.0)
	Platinum-etoposide=etoposide plus either cisplatin or carboplatin. Data are median (IQR) or n (%). Data cutoff was March 11, 2019. *Patients were allowed to switch between carboplatin and cisplatin at the investigator's discretion. †Based on etoposide exposure.		
	Table 2: Treatment exposure (safety population)		
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>EP: 4-6 (mediaan 6) keemiaravi kuuri iga 3 nädala järgselt (21-päevane ravitsükkel), kus manustati intravenoosselt</p> <ul style="list-style-type: none"> • etoposidi 80–100 mg/m² iga tsükli alguses 1.-3. päeval + • karboplatiini 5–6 mg/mL per min või • tsisplatiini 75–80 mg/m² iga tsükli esimesel päeval 		
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Patsiente võeti uuringusse vahemikul 27. märts 2017-29. mai 2018. DCO aeg 11. märts 2019.</p> <p>Andmete vahearuande hetkel oli tsenseeritud patsientide üldise elulemuse jälgimisperioodi mediaan 14,2 kuud (kvartiilid 11,7-17,9), üldise elulemuse andmete küpsus 63%. Uuringu ravi said antud ajahetkel veel 16% Durvalumabi+EP ning 0% EP rühma haigetest.</p> <p>Uuringu lõplik analüüs 27.jaanuar 2020, üldise elulemuse jälgimisperioodi mediaan 25,1 kuud, üldise elulemuse andmete küpsus 82%.</p>		
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) (aeg uuringusse kaasamisest kuni surmani mistahes põhjusel).</p>		

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus



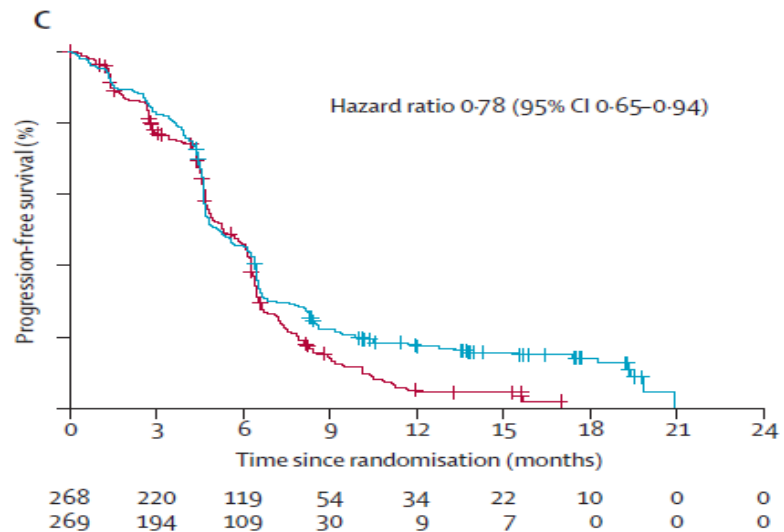
Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist durvalumab+EP ravitud rühmas võrdluses EP rühmaga **vähendades suremuse riski 27%** (HR 0,73 [95% CI 0,59-0,91; p=0,0047]); OS mediaan vastavalt 13,0 kuud (95% CI 11,5-14,8) durvalumab+EP rühmas vs 10,3 kuud (95% CI 9,3–11,2) EP rühmas.

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

- Teised tulemusnäitajad olid:
- PFS (aeg randomiseerimisest kuni haiguse objektiivse progressioonini või surmani mistahes põhjusel) hinnatud uurijate poolt vastavalt RECIST 1.1 kriteeriumitele
 - ORR (objektiivne ravivastus)
 - Üldine elulemus 18-ndal kuul
 - PFS 6-ndal ja 12-ndal kuul

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

- PFS mediaan durvalumab+EP rühmas oli 5,1 kuud (95% CI 4,7–6,2) ja EP rühmas 5,4 kuud (95% CI 4,8–6,2).
- 6-ndal kuul oli progressioonivabad vastavalt 45% (95% CI 39,3–51,3) ja 46% (95% CI 39,3–51,7)
- **12-ndal kuul** vastavalt **18%** (13,1–22,5) vs **5%** (2,4–8,0) patsientidest.



- ORR (objektiivne ravivastus) oli durvalumab+EP rühmas **68%** vs **58%** EP rühmas (OR 1,56; 95% CI 1,10-2,22).
 - 12-kuu ORR: Durvalumab+EP rühmas oli objektiivse ravivastusega peaaegu 4 korda rohkem patsiente võrreldes EP rühmaga (**23%** (95% CI 17-29) vs **6%** (95% CI 3-11)).

	Durvalumab plus platinum-etoposide (n=268)	Platinum-etoposide (n=269)
Unconfirmed objective response*	213 (79%)	189 (70%)
Odds ratio (95% CI)†	1.64 (1.11-2.44)	..
Confirmed objective response*	182 (68%)	155 (58%)
Odds ratio (95% CI)†	1.56 (1.10-2.22)	..
Best objective response		
Complete response	6 (2%)	2 (1%)
Partial response	176 (66%)	153 (57%)
Stable disease for at least 6 weeks	20 (7%)	42 (16%)
Progressive disease	32 (12%)	31 (12%)
Not evaluable	3 (1%)	8 (3%)
Median (IQR) duration of response, months‡	5.1 (3.4-10.4)	5.1 (3.7-6.8)
Remaining in response‡		
6 months	39% (32-46)	34% (26-42)
12 months	23% (17-29)	6% (3-11)

- 18-kuu OS: elus olid **34%** durvalumab+EP rühma patsientidest (95% CI 26,9-41,0) ja **25%** EP rühma patsientidest (95% CI 18,4-31,6).

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Kõrvaltoimete esinemine oli sarnane mõlemas uuringurühmas. Sagedamini esinenud kõrvaltoimed on iseloomulikud keemiaravile. Kõrvaltoimed: neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, isu vähenemine, kõha/produktiivne kõha, iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine, alopeetsia, väsimus
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	ülemiste hingamisteede infektsioonid, pneumonia, hammaste ja suu pehmete kudede infektsioonid, febrilne neutropeenia, pantsütopeenia, hüpotüreos, hüpertüreos, türeoidiit, neerupealise puudulikkus, pneumoniit, kõhulahtisus, kõhuvalu, stomatiit, aspartaadi aminotransferaasi võialaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine, lööve, sügelus, dermatiit, müalagia, vere kreatiniini sisalduse suurenemine, düsuuria, pürektsia, perifeerne turse, infusioonireaktsioon
Rasked kõrvaltoimed	Raskeid kõrvaltoimeid esines sarnaselt durvalumab+EP ja EP rühmas. 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimetest kirjeldati sagedamini neutropeeniat (vastavalt 25% vs 33%), aneemiat (9% vs 18%), trombotsütopeenia (6% vs 9%), leukopeeniat (6% vs 5%), febrilset neutropeeniat (5% vs 6%). Kirjeldatud kõrvaltoimed on iseloomulikud keemiaravile.
Võimalikud tüsistused	Ei ole kirjeldatud
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>	
Durvalumabiga on kirjeldatud kõige sagedamini immuunvahendatud kõrvaltoimeid, mille raviks kasutatakse glükokortikosteroide. Raskeid, suukaudsele glükokortikosteroidravile mittealluvaid kõrvaltoimeid esineb väga harva. Enamus immuunvahendatud kõrvaltoimed CASPIAN uuringus olid raskusastmega 1 või 2 (CTCAE), 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimeid esines 5% durvalumab + EP rühma patsientidest. Enamik kirjeldatud kõrvaltoimetest, kaasaarvatud tõsised kõrvaltoimed, taandusid pärast vastavat meditsiinilist ravi või durvalumab'i ravi katkemisel.	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
<i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed</u> ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i>	

Ei ole publitseeritud.

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine 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. Eestis on rahastatud ES-SCLC esimese valiku standardravina karboplatiini või tsisplatiini ja etoposiidi kombinatsioonravi.	tervishoiuteenus: Kopsukasvajate kemoterapiakuur, kood 265R	

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 tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>			

1. NCCN	v.3.2020	<p>Eelistatud soovitused:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Karboplatiin ja etoposiid kombinatsioonis atesolizumabiga 4-6 ravitsükli järel, millele järgneb säilitusravi atesolizumabiga iga 21 päeva järel manustatuna - Karboplatiin ja etoposiid kombinatsioonis durvalumabiga 4 ravitsükli järel, millele järgneb säilitusravi durvalumabiga iga 28 päeva järel manustatuna - Tsisplatiin ja etoposiid kombinatsioonis durvalumabiga 4 ravitsükli järel, millele järgneb säilitusravi durvalumabiga iga 28 päeva järel manustatuna 	<ul style="list-style-type: none"> - Kategooria 1 - NCCN evidence blocks: Ravimi efektiivsus (<i>Efficacy of regimen</i>) ja tõendus põhise püsivus (<i>Consistency of evidence</i>) 3 <ul style="list-style-type: none"> - Kategooria 1 - NCCN evidence blocks: Ravimi efektiivsus (<i>Efficacy of regimen</i>) ja tõendus põhise püsivus (<i>Consistency of evidence</i>) 4 <ul style="list-style-type: none"> - Kategooria 1 - NCCN evidence blocks: Ravimi efektiivsus (<i>Efficacy of regimen</i>) ja tõendus põhise püsivus (<i>Consistency of evidence</i>) 4
2. ESMO	2013	<p>Kaugelearenenud SCLC esmane ravisoovitus on platiinipõhine keemiaravi (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonis etoposiidiga 4-6 ravitsükli.</p> <p>Täiendatud ravijuhiseid on oodata 2020</p>	Kategooria 1,B

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvat teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

SCLC ravis ei ole rohkem kui 40 aasta jooksul uusi efektiivseid ravimeid kliinilisse kasutusse jõudnud ja tänase standardraviga on kaugel Levinud haiguse üldine elulemus lühem kui 10 kuud. IMpower 133 uuringu tulemustel pikendab atesolizumabi lisamine karboplatiinile ja etoposiidile üldise elulemuse mediaani 2 kuud (12,3 kuud vs 10,3 kuud) ja vähendab haiguse progresseerumise või surma riski 23%. Paranemist ei täheldatud üldise ravivastuse osas (ORR 60,2% atesolizumabi- ja 64,4% kontrollrühmas).

Durvalumab kuulub atesolizumabiga samasse PD-L1 inhibiitorite ravimklassi. CASPIAN uuringu tulemused näitasid sarnaselt statistiliselt ja kliiniliselt olulist üldise elulemuse paranemist durvalumabi lisamisel praegusele standardravile, platiinipõhisele keemiaravile (karboplatiinile või tsisplatiinile) ja etoposiidile (EP), vähendades suremuse riski 27% (HR 0,73 [95% CI 0,59-0,91; p=0,0047]). OS mediaan vastavalt 13,0 kuud vs 10,3 kuud. Täiendatud üldise elulemuse analüüs (jälgimisperiod 25,1 kuud, OS küpsus 82%) kinnitas esmase analüüsi tulemusi, OS mediaan oli vastavalt 12,9 kuud vs 10,5 kuud (HR 0,75 (95% CI 0,62–0,91; p=0,0032). 18-kuu möödudes olid elus 34% durvalumab+EP rühma patsientidest ja 25%

võrdlusrühma patsientidest.

IMpower 133 uuringu tulemustel oli 18-kuu üldise elulemuse määr 34% atesolizumabi rühmas ja 21% kontrollrühmas.

Saadud andmed näitavad, et 18 kuu möödudes oli mõlema PD-L1 inhibiitori kasutamisel elus 1/3 patsientidest.

Objektiivse ravivastuse sai 68% patsientidest durvalumab+EP rühmas võrrelduna 58% EP rühmas (OR 1,56; 95% CI 1,10-2,22). 12 kuu möödudes püsis objektiivne ravivastus 4 korda suuremal hulgal patsientidest durvalumabi rühmas võrrelduna EP raviga, vastavalt 23% vs 6%. 6 kuu möödudes olid progressioonivabad ja elus 45% patsientidest durvalumab+EP raviga ja 46% võrdlusgrupi patsientidest, 12 kuu möödudes vastavalt 18% ja 5%.

Kõrvaltoimete esinemine oli sarnane mõlemas uuringugrupis. Enamik kirjeldatud kõrvaltoimetest olid iseloomulikud keemiaravile. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines durvalumabi rühmas 31%-l ja kontrollrühmas 36%-l patsientidest.

Patsientide poolt raporteeritud tulemused (PRO, EORTC QLQ-C30/LC13) näitasid, et Durvalumabi lisamine standardravile mõjutas positiivselt ka patsientide elukvaliteeti säilitades kauem füüsilist, kognitiivset, sotsiaalset ja emotsionaalset toimetulekut ning lükates edasi haigusega seotud oluliste sümptomite, s.h. valu, isu kaotus ja kõha, tekkimise või halvenemise.

Uus taotletav ravikombinatsioon on efektiivne, hästi talutav ja patsientide elukvaliteeti toetav. CASPIAN uuringu tulemused võimaldavad durvalumabi lisamisel standardsele keemiaravile valida patsiendist lähtuvalt raviks ka sobivamat plaatinapreparaati.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

Durvalumabi soovitatav annus 1500mg manustatuna veenisiseselt 60 minuti jooksul esimese 4 ravitsükli ajal 3 nädala järgselt ja seejärel iga 4 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) AS Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise	Konkreetsed juhised ei ole.

tagamiseks	
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Raviasutustel on immuunravi kasutamise kogemus.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravim on soodustatud ja kasutusel NSCLC ravis alates 2019 a jaanuarist. SCLC patsientidel alates maikuust 2020 varajase kättesaadavuse programmi raames.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2020 mai SCLC patsientidel
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	3
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	TÜK, ITK
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	SCLC näidustusel raviarveid ei ole esitatud, ravi on patsiendid saanud varajase kättesaadavuse programmi raames.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Kasutamiskogemus SCLC näidustusel on olnud lühiajaline, et hinnata ravi tulemuslikkust.

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Durvalumabi 1500mg manustatakse infusioonravina koos platiinapõhise keemiaravi ja etoposiidiga 4 ravitsükli iga 3-nädala järel ja edasi säilitusravis monoravina 1500mg iga 4 nädala järel kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. CASPIAN uuringu andmeil said patsiendid keskmiselt 7 durvalumabi ravitsükli (kvartiilid 6-11), kusjuures 24% patsientidest sai vähemalt 12 ravitsükli.		
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	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

	<i>järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>		
1. aasta	52	4	208
2. aasta	64	6	384
3. aasta	64	6	384
4. aasta	64	6	384

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Patsientide arvu prognoosimisel lähtutakse Eesti Vähiregistri andmetel väikerakulise kopsuvähi kauglearenenud esmasjuhtude arvust, rahvusvahelistest andmetest ning Eesti onkoloogide ravipraktika andmetest. Ravikuuride vajaduse hindamisel lähtutakse CASPIAN uuringu andmetest, kus ravikuuride arvu mediaan oli 7 (kvartiilid 6-11).

Esitatud prognoosi kohaselt võiks eeldatavalt igal aastal PD-L1 inhibiitor + platiinapõhine keemiravi + etoposiid alustada 52 patsienti.

Neist ligi 12 patsienti (24%) võivad saada ravi ≥ 12 kuud.

Esimesel aastal ei alusta kõik patsiendid ravi aasta algusest ja seetõttu on keskmiseks ravikuuride arvuks eeldatud 4. Edasistel aastatel arvestatakse iga ravi alustava patsiendi kohta 7 ravikuuri. Lisaks arvestatakse keskmiselt 4 ravitsükli nende patsientide kohta, kes jätkavad ravi teisel raviaastal. Eelnevast lähtuvalt arvestatakse 1 patsiendi kohta keskmiselt 6 ravitsükli ühes kalendriaastas.

Patsientide arvu prognoos:

<i>Epi andmed</i>	<i>Pts arv</i>	<i>Source:</i>
Kopsuvähi juhud	838	Vähiregister 3a keskmine (2015-2017)
SCLC (%)	15%	Vähiregister 3a keskmine (2015-2017)
SCLC (n)	125	
Levinud staadiumis (IV) (%)	65%	Vähiregister 3a keskmine (2015-2017)
Levinud staadiumis (IV) (n)	81	
<i>Ravil</i>		
1 rea ravi (%)	80%	Ekspert hinnag (u 20% pts üldseisund ei võimalda aktiivset vähiravi).
1 rea ravi (n)	65	
PD-L1 inhibiitor + platiinapõhine keemiaravi+ Etoposiid (%)	80%	Eeldame, et on sama, mis praegu etoposiidi ravi saajate osakaal (vastab TT 265R hinna arvutamise kaalule).
PD-L1 inhibiitor +platiinapõhine keemiaravi+ Etoposiid (n)	52	

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
<i>SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	55%
<i>SA Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	40%
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	5%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kood 7419.
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>	Lisandub juba soodustatud raviskeemile, kuid ravimi manustamise (kood 7419) kordi tuleb keskmiselt 3 tk juurde.
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? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Lisandub juba soodustatud raviskeemile
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>	Pole kohaldatav
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</i>	Pole kohaldatav

<i>selgitustest.</i>	
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>	Andmed puuduvad.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole võimalik hinnata.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole.

Kontaktandmed:

Maie Thetloff

AstraZeneca Eesti OÜ

Tallinn

Email: maie.thetloff@astrazeneca.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE	Dets 2020	

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

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

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus

Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast

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

<i>kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	ravimata väikerakulise kopsuvähiga patsientidele.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Puudub.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Patsiendi isikupära ei oma mõju ravitulemustele.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

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. Paz-Ares L, Jiang H, Huang Y, Dennis P. CASPIAN: phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):S2398. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.11.015>.
2. Paz-Ares L et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated Results from the phase III CASPIAN study. ASCO 2020 <https://meetinglibrary.asco.org/record/184541/abstract>
3. Paz-Ares L et al. PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: results from CASPIAN. ESMO 2019 Abstract 3837 <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/PD-L1-expression-patterns-of-progression-and-patient-reported-outcomes-PROs-with-durvalumab-plus-platinum-etoposide-in-ES-SCLC-Results-from-CASPIAN>
4. Krebs M et al. An open-label, multitumor phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): results in patients with relapsed SCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):S2044–S5. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.1040>.
- A. Calles, G et al. The role of immunotherapy in small cell lung cancer. *Clinical and Translational Oncology.* 21, pages961–976(2019). <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02011-9>
5. NCCN guidelines v.3 2020 Small Cell Lung Cancer https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc_blocks.pdf
6. Früh M et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*24 (Supplement 6): vi99–vi105, 2013. <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/small-cell-lung-cancer>
7. Murray N et al. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:270–8).
8. Foster NR et al. Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer: findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2011; 117: 1262–1271

9. Pavan A et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2019) 7:205
10. *Eesti Arst* 2010; 89 (Lisa2):3

Taotluse esitamise kuupäev	31.05.2020
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Marju Kase (<i>allkirjastatud digitaalselt</i>)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	