

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	372 6172323
1.4 Taotleja e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	323R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) 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 ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Käesolev taotlus on kasutamaks ravimit nivolumab (Opdivo) mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombineeritud kemoteraapiat.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- Söögitoru lamerakuline kartsinoom
- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Haigus on progresseerunud või retsidiveerunud 6 kuu jooksul pärast fluoropürimidiinil ja plaatinal põhineva kombineeritud keemiaravi lõppemist või patsient on sellise ravi suhtes talumatu

Nivolumab on uus ja efektiivne teise rea ravivalik söögitoru kartsinoomiga patsientide raviks. Kliinilises uuringus ATTRACTION-3, kus võrreldi nivolumabi keemiaraviga, kaasnes nivolumab raviga oluline paranemine üldises elulemuses ja elukvaliteedis ning parem ohutusprofiil.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Nivolumab monoteerapia on näidustatud mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombineeritud kemoteraapiat.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	<i>C15 - Söögitoru pahaloomuline kasvaja</i>

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Söögitoruvähk on üks kõige agressiivsemaid vähivorme (Zhang, 2013), millesse 2018. aastal haigestus hinnanguliselt pool miljonit inimest maailmas (Globocan, 2018). Haigestumus varieerub piirkonniti suurel määral: enamasti juhtub esineb Aasias (78%), vähem Euroopas (9%) ja Põhja-Ameerikas (4%) (Globocan, 2018). Söögitoruvähki suri 2018. aastal maailmas ca 500 000 inimest, mis näitab, et söögitoruvähil on **kõrge suremuse ja haigestumuse suhe** (89%; Globocan, 2018).

Enamikel patsientidel diagnoositakse haigus hilises staadiumis: 50-72% patsientidel on haigus kas regionaalne või kaugelearenenud metastaasidega (Guo, 2017; Shin, 2018; SEER, 2020), mistõttu on **söögitoruvähi prognoos halb**. Kaugelearenenud söögitoruvähiga patsientide viie aasta suhteline elulemus on 4,9% (SEER, 2020).

Eestis haigestus 2017. aastal söögitoru pahaloomulistes kasvajatessse 73 meest ja 12 naist (TAI, 2020a). Enamasti haigestutakse söögitoruvähki pärast 60. eluaastat (TAI, 2020a). Diagnoosimisel esines kaugmetastaasidega haigus 30%-l meestest ja 33%-l naistest (Mägi, 2020). Viimase viie aasta jooksul on Eestis söögitoruvähki surnud 70-92 inimest aastas (TAI, 2020b). Söögitoruvähi ühe ja viie aasta suhteline elulemus Eestis aastatel 2012-2016 oli vastavalt 33% ja 9% (Mägi, 2020).

Kaks levinumat söögitoruvähi histoloogilist tüüpi on lamerakuline kartsinoom (esophageal

squamous cell carcinoma, SCC) ja adenokartsinoom (AC), mis erinevad oluliselt füsioloogia, epidemioloogia ja riskifaktorite poolest. Adenokartsinoom saab alguse söögitoru näärmerakkudest ja moodustub tavaliselt söögitoru viimases kolmandikus, mao lähedal; lamerakuline kartsinoom saab alguse söögitoru sisemistest õhukestest lamedatest rakkudest ning seda tüüpi kasvajat esineb sagedamini söögitoru keskosas (Arnold, 2015; Kleinberg, 2014). Ülemaailmne uuring söögitoruvähi esinemissagedusest (Arnold, 2012) leidis, et globaalselt on SCC levinum kui AC, moodustades 87% kõikidest esmajuhtudest, kuid haigestumine varieerub piirkonniti oluliselt. Näiteks Põhja-Ameerikas on levinum hoopis AC (61%), Põhja- ja Lääne-Euroopas esineb SCC-d ja AC-d peaaegu võrdselt (vastavalt 54% ja 46%), Ida-Euroopas on levinum SCC (84%). Arnold et al hindasid ka söögitoruvähi esinemist riigiti: uurijate hinnangul esines 2012. aastal Eestis 48 SCC ja 5 AC juhtu, ehk 91% juhtudel oli tegemist lamerakulise kartsinoomiga.

Riskitegurid: Suitsetamine ja rohke alkoholi tarvitamine võivad suurendada SCC riski, samas kui AC peamiseks riskiteguriteks on gastroösofageaalne reflukshaigus, Barreti söögitoru ja rasvtõbi (Kleinberg, 2014). SCC riskiteguriks on ka meessugu, esinedes meestel keskmiselt 2,7 korda sagedamini kui naistel. Madalaim sugude suhe esineb Põhja-Aafrikas ja Lääne-Aasias (1,2) ning kõrgeim Ida-Euroopas (7,8) (Arnold, 2015).

Biomarkerid: SCC üheks negatiivseks prognoosiliseks biomarkeriks on programmeeritud surmaligand 1 (PD-L1) (Chen, 2014; Ohigashi, 2005). Arvatakse, et kõrge PD-L1 taseme olemasolu vähktõvedes tähendab adaptiivset immuunresistentsust (McDermott, 2013). Jaapani patsientidega läbi viidud uuring näitas, et PD-L1 positiivsus on operatsioonijärgse elulemuse negatiivne prognoosiline tegur. See mõju avaldus hilisemas staadiumis kasvaja puhul rohkem kui varajases staadiumis ning need andmed andsid põhjenduse söögitoruvähi PD-1 / PD-L1 rajale suunatud uute ravimite väljatöötamiseks (Ohigashi, 2005).

Haiguskoormus: Söögitoruvähiga patsientide elukvaliteeti võivad märkimisväärselt mõjutada sellised sümptomid nagu neelamisraskused, kõhukinnisus, söögiisu kaotus, valu ja väsimus, samuti raviga seotud kõrvaltoimed (Blazeby, 1995; Watt, 2003; van Meerten, 2008). Tavapäraste keemiaravi skeemidega on teatatud tervisega seotud elukvaliteedi halvenemisest (Adenis, 2019; Kato, 2019). Näiteks ATTRACTION-3 uuringus halvenesid paklitakseeli või dotsetakseeli saanud lamerakulise kartsinoomiga patsientidel 42 nädala jooksul nii EQ-5D-3L visuaalse analoogskaala (VAS) kui ka kasulikkuse indeksi (UI) skoorid võrreldes algtasemega (Kato, 2019). Lisaks esines KEYNOTE-181 uuringus kemoterapiaga ravitud kaugelearenenud söögitoruvähiga patsientidel langus EORTC QLQ-C30 üldise terviseseisundi / QoL-skoorides (Adenis, 2019).

Kaugelearenenud lamerakulise kartsinoomi ravivõimalused: Ravi eesmärkideks on pikendada patsiendi elulemust, parandada elukvaliteeti, vähendada haigussümptomeid ning aeglustada kasvaja kasvu.

Esimese rea peamiseks ravivalikuks on keemiaravi. Teise rea ravina on Eestis kasutusel taksaanid: dotsetakseel, paklitakseel; vähem kasutatakse irinotekaani.

Siiani ei ole kliinilistes uuringutes leitud, et keemiaravi omaks selget eelist primaarset ravi ees (Kitagawa, 2019). Päriselu andmed retrospektiivsetest uuringutest on näidanud, et keskmine elulemus (OS) kemoterapiat saavatel patsientidel on ligikaudu **6 kuud** (Danese, 2019; Shirakawa, 2014). Teises reas ravitud patsiendid progresseeruvad kiiresti või katkestavad kõrvaltoimete tõttu ravi (Kato, 2011; Shirakawa, 2014).

Taksaanide kasutamist raskendavad hematoloogilised, seedetrakti ja neuroloogilised kõrvaltoimed, mis võivad põhjustada ravi viivitusi ja annuse vähendamist (Jimenez, 2011; Kato, 2019; Kato, 2011; Muro, 2004). Probleemiks on ka keemiaravi halb talutavus, mistõttu võib arvestatav osa patsientidest jääda teise rea ravita (Jaffe, 2019).

Seega **esineb katmata vajadus** uute ravimeetodite järele, mis parandaks patsientide elulemust,

omaks head ohutusprofiili, millega vähendatakse niigi väheste ravivõimalustega patsientide haiguskoormust.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Teostati PubMed otsing märksõnadega *nivolumab + (o)esophageal squamous cell carcinoma*. Valikukriteeriumiks oli kliiniline uuring (*clinical trial*). Otsingu tulemusel leiti kokku 6 vastet, aga kuna viie uuringu puhul oli tegemist väiksemahuliste (<70 patsienti) 2. faasi uuringutega, on taotluses kajastatud üks randomiseeritud aktiivkontrolliga 3. faasi uuring:

- Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019, 20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

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

ATTRACTION-3 oli III faasi randomiseeritud aktiivkontrolliga avatud uuring, milles uuriti nivolumabi monoteeraapia ohutust ja efektiivsust mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi (*oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC*) ravis.

Uuringusse kaasati täiskasvanud (vanus ≥ 20) patsiente, kellel esines mitteresetseeritav kaugelearenenud või retsidiveerunud söögitoru lamerakuline kartsinoom (sõltumata PD-L1 ekspressioonist), vähemalt üks mõõdetav või mõõdetamatu haiguskolle RECIST v1.1 kohaselt, ECOG staatus 0-1 ja kes ei talunud või olid refraktaarsed vähemalt ühe varasema fluoropürimidiinil ja plaatinal põhineva kombinatsioonravi skeemi suhtes ning kelle eeldatav eluiga oli vähemalt 3 kuud.

Patsiendid (n=419) randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas nivolumabi (n=210) või uurija valitud taksaanipõhist kemoteeraapiat (n=209).

Ravieelsed näitajad olid kahe rühma vahel üldiselt tasakaalus. Mediaanvanus oli 65 aastat, 53% patsientidest olid ≥ 65 aastased ja 10% ≥ 75 aastased, 87% olid mehed, 96% asiaadid ja 4% euroopiidse rassi esindajad. Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (50%) või 1 (50%).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Nivolumab (n=210) – 240 mg intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 2 nädala järel

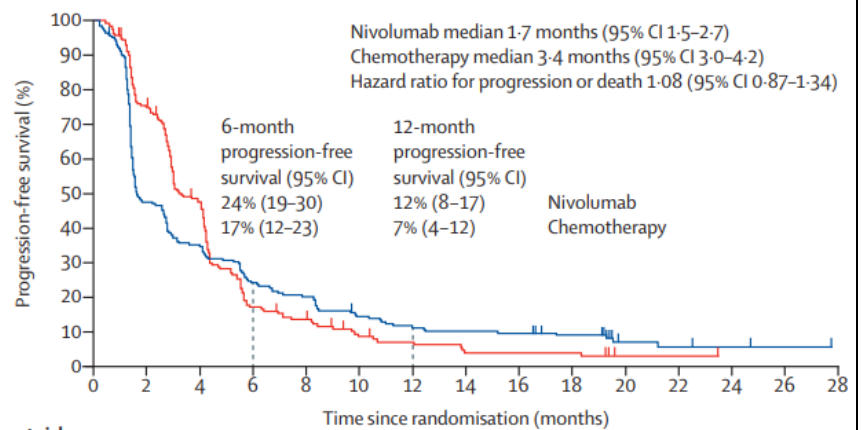
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Uurija valitud taksaanipõhine monoteeraapia. Kas:

- **Paklitakseel** (n=144) – 100 mg/m² intravenoosselt vähemalt 60 min jooksul üks kord nädalas 6 nädala jooksul, millele järgnes 1 ravivaba nädal

	<p>või</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dotsetakseel (n=65) – 75 mg/m² intravenoosselt vähemalt 60 min jooksul iga 3 nädala järel 									
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Jaanuar 2016 kuni november 2018.</p> <p>Andmete kogumise hetkel (12. november 2018) oli minimaalne jälgimisaeg 17,6 kuud (st aeg viimase patsiendi randomisatsioonist kuni andmete kogumise hetkeni).</p>									
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Üldine elulemus (OS), mis oli defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni surmani mistahes põhjusel.</p>									
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Minimaalse 17,6-kuulise järelkontrolli kestusega (aeg viimase patsiendi randomiseerimisest kuni andmete kogumise hetkeni) uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist nivolumabi rühma patsientidel võrreldes uurija valitud taksaanipõhise kemoterapiaga: mediaan-OS 10,9 kuud (95% CI: 9,2–13,3) vs 8,4 kuud (95% CI: 7,2–9,9); riskitiheduste suhe (HR) 0,77 (95% CI: 0,62–0,96); p=0,019.</p> <table border="1"> <caption>Overall survival data from Kaplan-Meier plot</caption> <thead> <tr> <th>Time (months)</th> <th>Nivolumab (%)</th> <th>Chemotherapy (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12-month overall survival (95% CI)</td> <td>47% (40–54)</td> <td>34% (28–41)</td> </tr> <tr> <td>18-month overall survival (95% CI)</td> <td>31% (24–37)</td> <td>21% (15–27)</td> </tr> </tbody> </table>	Time (months)	Nivolumab (%)	Chemotherapy (%)	12-month overall survival (95% CI)	47% (40–54)	34% (28–41)	18-month overall survival (95% CI)	31% (24–37)	21% (15–27)
Time (months)	Nivolumab (%)	Chemotherapy (%)								
12-month overall survival (95% CI)	47% (40–54)	34% (28–41)								
18-month overall survival (95% CI)	31% (24–37)	21% (15–27)								
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija hinnatud objektiivse ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba elulemus (PFS). Viidi läbi täiendavad eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsid, et hinnata efektiivsust kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi eelnevalt kindlaksmääratud tasemel 1%. Samuti uuriti nivolumabi ohutust ja mõju tervisega seotud elukvaliteedile (HRQoL).</p>									
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>ORR: 33 (19%; 95% CI: 14-26) patsienti 171-st nivolumab rühmas ja 34 (22%; 95% CI: 15-29) patsienti kemoterapia rühmas saavutas objektiivse ravivastuse. Ravivastuse mediaankestus oli nivolumabi kasutamisel oluliselt pikem kui keemiaravi puhul: 6,9 kuud (95% CI: 5,4-11,1) vs. 3,9 kuud (95% CI: 2,8-4,2).</p> <p>PFS: Progressioonivaba elulemuse riskitiheduste suhe (HR) oli 1,08 (95% CI: 0,87-1,34). Andmete kogumise hetkel oli esinenud haiguse progresseerumine või surm 89% (187/210) patsientidest nivolumab rühmas ja 84% (176/209) patsientidest kemoterapia rühmas. Nivolumabi rühmas oli 6-kuu ja 12-kuu PFS vastavalt 24% ja 12%, kemoterapia rühmas olid samad näitajad 17% ja</p>									

7%.



PD-L1: 419 patsiendist 48%-l oli kasvaja PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$, ülejäänud 52%-l patsientidest oli kasvaja PD-L1 ekspressioon $< 1\%$. Kasvaja PD-L1 positiivses alarühmas oli OS-i riskitiheduste suhe (HR) 0,69 (95% CI: 0,51-0,94) elulemuse mediaaniga 10,9 ja 8,1 kuud vastavalt nivolumabi ja uurija valitud taksaanipõhise kemoterapia rühmas. Kasvaja PD-L1 negatiivses alarühmas oli OS-i HR 0,84 (95% CI: 0,62-1,14) elulemuse mediaaniga 10,9 ja 9,3 kuud vastavalt nivolumabi ja kemoterapia rühmas. **Seega esines nivolumabi elulemuskasu sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist.**

Ohutus: nivolumabi ohutusprofiil oli parem kui keemiaravil. Nivolumabi rühmas esinenud kõrvaltoimed olid sarnased varasemates uuringutes leituga. Kõige tavalisemad raviga seotud kõrvaltoimed nivolumabi rühmas olid lööve, kõhulahtisus ja söögiisu vähenemine, kemoterapia rühmas alopeetsia, neutrofiilide arvu vähenemine ja valgete vereliblede arvu vähenemine. Tõsiseid raviga seotud kõrvaltoimeid teatati 16%-l (33/209) nivolumabiga ravitud patsiendist (3.-4. astme kõrvaltoimeid 20 patsiendil [10%], 5. astme sündmusi ei olnud) ja 23%-l (47/208) patsiendist kemoterapia rühmas (3.-4. astme kõrvaltoimeid 39 patsiendil [19%], kaks 5. astme sündmust). Viis surma hinnati raviga seotuks: kaks nivolumabi rühmas (interstitsiaalne kopsuhaigus; kopsupõletik) ja kolm kemoterapia rühmas (kopsupõletik; seljaaju abstsess; interstitsiaalne kopsuhaigus).

HRQoL: Nivolumabi saanud patsientide elukvaliteedi paranemine oli võrreldes kemoterapiat saanud patsientidega märkimisväärne (arvutatud raviandmete põhjal 42. nädalani) nii EQ-5D-3L VAS indeksis (vähimruutude [LS] keskmine 6,9 [95% CI: 3,0-10,9]; $p=0,00069$) kui UI indeksis (0,076 [95% CI: 0,011-0,142]; $p=0,02$). Keskmine erinevus rühmade vahel soosis nivolumabi kõigil ajahetkedel ja oli kliiniliselt oluline VAS-i jaoks 18.-30. nädalal ja kasulikkuse indeksi jaoks 24.-42. nädalal.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Kõhulahtisus, iiveldus, lööve, sügelus, jõuetus, nneutropeenia, ASAT aktiivsuse suurenemine, ALAT aktiivsuse suurenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, hüpokaltseemia, kreatiniinisalduse suurenemine, hüperglükeemia, hüpoglükeemia, lümfopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, hüperkaltseemia, hüperkaleemia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Ülemiste hingamisteede infektsioon, Infusiooniga seotud reaktsioon, ülitundlikkus, Hüpotüreosis, hüpertüreosis, Söögiisu vähenemine, Perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus, Hüpertensioon, Pneumoniit, düspnoe, köha, Koliit, stomatiit, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, Vitiliigo, nahakuivus, erüteem, alopeetsia, Lihaste ja luustiku valu, artralgia, Pürektsia, tursed (sealhulgas perifeersed tursed), Üldbilirubiini sisalduse suurenemine, hüpermagneseemia, hüpernatreemia, kehakaalu langus
Rasked kõrvaltoimed	<p>ATTRACTION-3 uuringus esines raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid 16%-il (33/209) nivolumabiga ravitud patsiendil, sh 3.-4. astme kõrvaltoimeid 20 patsiendil (10%), 5. astme sündmusi ei esinenud. Keemiaravi rühmas esines raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid 23% (47/208) patsientidel, sh 3.-4. astme kõrvaltoimeid 39 patsiendil (19%), 5. astme sündmus esines 2 patsiendil (1%).</p> <p>Kõige sagedasemad tõsised raviga seotud kõrvaltoimed olid nivolumabi rühmas palavik (2%) ja interstitsiaalne kopsuhaigus (2%); kemoterapiaga rühmas febrilne neutropeenia (8%) ja söögiisu langus (3%).</p> <p>Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines nivolumabi rühmas 2 (interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsupõletik) ja keemiaravi rühmas 3 (kopsupõletik, seljaaju abstsess ja interstitsiaalne kopsuhaigus).</p>
Võimalikud tüsistused	Nivolumabi monoterapia ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh: - rasket pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust;

- rasket kõhulahtisust või koliiti;
- rasket hepatiiti;
- rasket nefriiti ja neerufunktsiooni häiret;
- raskeid endokrinopaatiaid.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

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.

Nivolumab sagedasemad kõrvaltoimed on äratoodud ravimiomaduste kokkuvõtetes.

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

Nivolumab seostub **immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetega**. Patsiente tuleb pidevalt jälgida (vähemalt 5 kuud pärast viimase annuse manustamist), sest nivolumabi kõrvaltoimed võivad ilmneda 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. Immuunosupressiivset 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. Kortikosteroidide 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 nivolumab 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 hüpofüüsi, 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 sooletalitlus 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 hüpotüreosiooni 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 hüpofüüsi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada hormoonasendusravi. Ägeda hüpofüüsi põletiku kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral nivolumab manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Hüpofüüsi 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.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenus	Kood 323R: Mao- ja	Maovähi 2. rea palliatiivne ravi

	söögitorukasvajate kemoterapiakuur: <i>irinotekaani monoterapia</i>	heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel	
2. Tervishoiuteenus	Kood 323R: Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur: <i>dotsetakseeli monoterapia</i>	Maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaliselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
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. ESMO (Lordick et al, 2016)	2016	Ei sisalda nivolumabi	-
		Palliatiivne mono-kemoterapia, parim toetav ravi (BSC)	II, B*
2. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS)	2020	Nivolumab: MCBS 4. Ravi omab OS kasu ja lükkab edasi elukvaliteedi halvenemist.	-
3. NCCN (Ajani et al, 2020)	2020	Nivolumab – lokaalselt kaugelearenenud, korduva või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi 2. rea ravi	Kategooria 1**
		Mitteresetseeritav lokaalselt kaugelearenenud, korduva või metastaatilise söögitoru ja gastroösofageaalse vähkkasvaja 2. rea ravi: Dotsetakseel, irinotekaan, paklitakseel; pembrolizumab (lamerakulise kartsinoomi ravi, kui PD-L1 ekspressiooni tase CPS järgi ≥ 10)	Kategooria 1**
* A on kõige tugevam soovituse tase, E kõige nõrgem. 1 on kõrgeim tõendus põhise tase, 5 on madalaim. ** Kategooria 1: kõrgetasemeline tõendus ja NCCN ühehääline konsensus, et ravi on sobiv.			
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i>			

Nivolumab (OPDIVO) on esimene PD-1 inhibiitor, mis näitab olulist elulemuskasu võrreldes taksaani monoterapiaga (sageli kasutatav kemoterapia söögitoru lamerakulise kartsinoomi puhul) pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombineeritud ravi.

Nivolumabi efektiivsust söögitoruvähi teise rea ravis hinnati 3. faasi randomiseeritud uuringus **ATTRACTION-3** (Kato et al, 2019), kus võrdlusraviks oli keemiaravi uurija valikul (kas dotsetakseel või paklitakseel).

Uuringu võrdlusravi vastab Eesti oludele: täna kasutatakse Eestis söögitoruvähi teise rea ravis dotsetakseeli või irinotekaani monoterapiat. Nende ravimite osakaal on tervishoiuteenuses 323R vastavalt 4% ja 2% ehk dotsetakseeli kasutatakse poole rohkem kui irinotekaani.

ATTRACTION-3 uuringus näidati **nivolumab rühmas 2,5-kuulist üldise elulemuse (OS) kasvu võrreldes taksaani monoterapiaga**: mediaan-OS vastavalt 10,9 kuud vs 8,4 kuud. Mediaan-OS ei näidanud erinevust kasvaja PD-L1 ekspressioonitaseme (<1% ja ≥1%) järgi nivolumabiga ravitud patsientidel. **Nivolumab-ravi vähendas surma riski 23% võrra** (HR=0,77; p=0,019) ja riskisuhted oli kasvaja PD-L1 ekspressiooni erinevatel tasemetel nivolumab rühmas läbivalt paremad võrreldes taksaani monoterapiaga. Eelnevalt määratletud analüüs näitas, et kasvaja PD-L1 ekspressioon ei mõjuta ravitoimet märkimisväärselt.

Kuigi objektiivse ravivastuse määr (ORR) oli ATTRACTION-3 uuringu ravirühmades sarnane, oli **nivolumab-ravile reageerinud patsientide ravivastuse kestuse mediaanaeg pikem** kui kemoterapia rühmas (6,9 kuud vs 3,9 kuud).

Nivolumabil on söögitoru lamerakulise kartsinoomi ravimisel **soodne ohutusprofiil võrreldes keemiaraviga**. Raviga seotud raskeid kõrvaltoimeid esines nivolumabi rühmas vähem kui keemiaravi rühmas (vastavalt 16% ja 23% patsientidel). **Raviga seotud 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli nivolumabi rühmas poole madalam** kui keemiaravi rühmas (10% vs 19%). Lisaks ei esinenud nivolumabi rühmas ühtegi 5. raskusastme kõrvaltoimet, samas kui keemiaravi rühmas esines kaks 5. astme kõrvaltoimet, mõlemad neist lõppesid surmaga. Kokku esines uuringus 5 raviga seotud surma, neist 2 nivolumabi rühmas ja 3 keemiaravi rühmas.

Oluline on ka see, et **nivolumab-ravi tõstab söögitoru lamerakulise kartsinoomiga patsientide elukvaliteeti**. EQ-5D-3L küsimustiku tulemused näitasid, et nivolumab ravi ajal paranes patsientide elukvaliteet oluliselt võrreldes keemiaravi saanud patsientidega. Nivolumabi paremus keemiaravi üle püsis uuringu kõikidel ajahetkedel. Nivolumab ravi vähendas elukvaliteedi languse riski: mediaanaeg elukvaliteedi languse tekkeni oli nivolumabi rühmas 4,3 kuud ja keemiaravi rühmas 2,7 kuud.

Kokkuvõte: Pikem üldine elulemus, soodne ohutusprofiil ja parem elukvaliteet nivolumabiga võrreldes taksaani monoterapiaga toetab nivolumabi kasutamist patsientidel, kellel on resekteerimatu kaugelearenenud, korduv või metastaatiline söögitoru lamerakuline kartsinoom ning kellel on eelnevat kasutatud fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombinatsioonravi.

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 raviks on 240 mg iga 2 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.

1. Haiguse levikuulatuse selgitamine, raviplaani koostamine ja täpsete ravimidooside arvutus tulenevalt patsiendi parameetritest, analüüside ja teostatud uuringute tulemustest.
2. Vajadusel lisaravi (näiteks valuravi) määramine.
3. Dokumenteerimine vastavalt kehtestatud korrale.
4. Ravi läbiviimine (Nivolumab 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

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus söögitorukasvajate ravis.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Teenust osutatakse eelistatult ambulatoorselt.
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)</i>	

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).

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi alal väljaõppe saanud õed.
Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

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	Ühele raviarvele märgitakse 1 ravijuht (1 manustamiskord)		
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	20	5,6	112
2. aasta	20	5,6	112
3. aasta	20	5,6	112
4. aasta	20	5,6	112
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		85	TAI 2020a
Lamerakuline histoloogia	90%	77	Kato, 2019; Arnold, 2013
Kaugelearenenud haigus (keemiaravi, adjuvant)	70%	54	Hinnang
Progresseeruv, vajab 2. rea keemiaravi	70%	37	Hinnang
ECOG 0-1 (konservatiivne eeldus)	70%	26	Hinnang
Eeldatav Opdivo populatsioon	75%	20	Hinnang

Nivolumabi manustatakse iga 2 nädala järel. Ravi tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talu. Uuringus ATTRACTION-3 oli nivolumabi ravi mediaankestus 2,6 kuud (IQR 1,0-6,1). Vastavalt sellele on prognoosis eeldatud, et patsient saab keskmiselt 5,6 aastat.

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>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 meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tervishoiuteenuseid ravijuhule ei lisandu, mis erineksid praegusest alternatiivist.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Puudub vajadus lisanduvatele teenustele.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning</i>	Opdivo sihtrühma patsiendid saavad hetkel ravi dotsetakseeli või irinotekaaniga läbi tervishoiuteenuse 323R (Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur).

<i>selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	
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?	Uusi ravijuhtusid ei teki.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasise 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.	Taotletava tervishoiuteenuse osutamiseks ei ole vaja täiendavaid teenuseid, mis erineksid praegusest alternatiivist (st keemiaravist). Ravi ajal teostatakse raviefekti hindavad radioloogilised uuringud (KT või MRT). Radioloogilise progressiooni kinnitumisel taotletava tervishoiuteenuse osutamine lõpetatakse.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.	Kaasnevad tervishoiuteenused ei erine praegusest alternatiivist
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?	Ei ole teada.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel 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, hulgamüügi 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: laur.saar@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 tervishoiuökonomilise analüüsi eraldi.
Kontaktandmed: laur.saar@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>

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

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Teenuse osutamisel ei ole reaalne eeldada patsiendilt omaosalust.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

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

<p>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></p>	<p>Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada.</p>
<p>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></p>	<p>Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine. Ravimi nivolumab kasutamine pärast haiguse progressiooni ei ole näidutatud.</p>
<p>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></p>	<p>Ei ole kohaldatav.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Jah</p>
<p>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></p>	
<p>Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks. Teenust saab osutada vaid eelpool toodud tõenduspõhistel kriteeriumitel, mis on vastavuses ravimi nivolumab (Opdivo) registreeritud kasutusnäidustusega.</p>	

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 paberikandjal koopiad.

Adenis A, Kulkarni A, Giroto GC, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) versus physician choice single-agent paclitaxel, docetaxel, or irinotecan in subjects with advanced/metastatic adenocarcinoma (ACC) or squamous cell carcinoma (SCC) of the esophagus that has progressed after first-line standard therapy (KEYNOTE-181). *Journal of Clinical Oncology*. 2019, 37(15_suppl):4048-4048.

Ajani JA, D'Amico T, Bentrem DJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2020. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015, 64(3):381-387.

Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, et al. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. *Gut*. 1995, 37(4):505-508.

- Chen L, Deng H, Lu M, et al. B7-H1 expression associates with tumor invasion and predicts patient's survival in human esophageal cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014, 7(9):6015-6023.
- Danese M, Gricar J, Abraham P. Treatment patterns and survival in unresectable advanced esophageal squamous cell cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) medicare linked data (PCN9). *Value in Health*. 2019, S436.
- ESMO. ESMO-MCBS Scorecards: Nivolumab. Published 05.11.2020. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-229-1>
- Globocan. Oesophagus fact sheet 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>
- Guo L-W, Huang H-Y, Shi J-F, et al. Medical expenditure for esophageal cancer in China: a 10-year multicenter retrospective survey (2002–2011). *Chinese Journal of Cancer*. 2017, 36:73.
- Jaffe D, DeCongelio M, Dubell A, et al. Treatment patterns and healthcare resource utilization (HCRU) in advanced esophageal squamous cell carcinoma in North America, Europe, and Asia (PCN167). *Value in Health*. 2019, 22:S87-S88.
- Jimenez P, Pathak A, Phan AT. The role of taxanes in the management of gastroesophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2011, 2(4):240-249.
- Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019, 20(11):1506-1517.
- Kato K, Tahara M, Hironaka S, et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011, 67(6):1265-1272.
- Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. *Esophagus*. 2019, 16:25–43.
- Kleinberg L, Kelly R, Yang S, et al. 74 - Cancer of the esophagus. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. Philadelphia, PA: Saunders. 2014, pp 1207-1239.
- Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016, 27 (S5): v50–v57. doi:10.1093/annonc/mdw329
- Mägi M, Härmaorg P, Innos K. *Vähihaigestumus Eestis 2017*. Tallinn: Tervise Arengu Instituut. 2020. https://intra.tai.ee//images/prints/documents/159128964723_Vahihaigestumus_Eestis_2017.pdf
- Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Annals of Oncology*. 2004, 15(6):955-959.
- Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2005, 11(8):2947-2953.
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. *The Lancet*. 2013, 381(9864):400-412.
- SEER. Cancer stat facts: esophageal cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html> (Viimati vaadatud 19.11.2020)
- Shin A, Won YJ, Jung HK, et al. Trends in incidence and survival of esophageal cancer in Korea: Analysis of the Korea Central Cancer Registry Database. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018, 33(12):1961-1968.
- Shirakawa T, Kato K, Nagashima K, et al. A retrospective study of docetaxel or paclitaxel in patients with advanced or recurrent esophageal squamous cell carcinoma who previously

received fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014, 74(6):1207-1215.

Tervise Arengu Instituut (TAI). Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud. 2020a. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/ (Viimati vaadatud 18.11.2020)

Tervise Arengu Instituut (TAI). Surmad. 2020b. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__04Surmad/SD21.px/table/tableViewLayout2/ (Viimati vaadatud 18.11.2020)

Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: A critical evaluation of systemic second-line therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2011, 29(35):4709-4714.

van Meerten E, van der Gaast A, Looman CW, et al. Quality of life during neoadjuvant treatment and after surgery for resectable esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008, 71(1):160-166.

Watt E, Whyte F. The experience of dysphagia and its effect on the quality of life of patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2003, 12(2):183-193.

Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2013, 19(34):5598-5606.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2020
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme</i> <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	