

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

| 1. Taotluse algataja   |                                   |
|--|-----------------------------------|
| 1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)<br><i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i> | Eesti Onkoteraapia Ühing          |
| 1.2 Taotleja postiaadress  | Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014 |
| 1.3 Taotleja telefoninumber  | 6172323                           |
| 1.4 Taotleja e-posti aadress   | Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee    |
| 1.5 Kaastaotleja   |                                   |
| 1.6 Kaastaotleja e-posti aadress   | Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee    |
| 1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi   | Anneli Elme                       |
| 1.8 Kontaktisiku telefoninumber  | 6172323                           |
| 1.9 Kontaktisiku e-posti aadress   | Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee    |

| 2. Taotletav tervishoiuteenus  |  |
|--|--|
| 2.1. Tervishoiuteenuse kood<br>tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral<br><i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>   |  |
| 2.2 Tervishoiuteenuse nimetus  | <i>Atesolizumab kombinatsioonis bevatsizumabiga mitteresetseeritava maksarakulise vähi raviv</i> |
| 2.3. Taotluse eesmärk<br><i>Märkida rist <u>ühe</u>, 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<br><input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu<br><input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse<br><input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse<br><input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) |  |

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

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus, efektiivsem ja parema taluvusega raviskeem – immuun-kontrollpunkti (PD-L1) inhibiitori atesolizumabi ja angiogeneesi (VEGF) inhibiitori bevatsizumabi kombinatsioon mitteresetseeritava maksarakulise vähi (*hepatocellular carcinoma, HCC*) esmavaliku ravis täiskasvanud patsientidel.

Hetkel piirdub Eestis Haigekassa poolt rahastatud süsteemravi mitteresetseeritava maksarakulise vähi korral multikinaasi inhibiitorite sorafeniibi ja lenvatiniibiga. Mõlemad ravimid on hetkel Eestis kättesaadav standardravi nimetatud patsientide rühmal. Üldise elulemuse mediaan sorafeniibiga on 10,7 kuud ja ravivastuse saavad vaid 2% patsientidest. Lenvatiniibiga üldise elulemuse mediaan 13,6 kuud ja ravivastust oodata 24% patsientidest. Mõlema ravimi ohutusprofiil mõjutab patsiendi elukvaliteeti negatiivselt. (1; 2; 3; 22; 23)

Mitteresetseeritava, lokaalse ablatsioonile sobimatumaksarakulise vähiga patsiendid vajavad parema efektiivsuse ja ohutusprofiiliga süsteemraviravi.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

#### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

*Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.*

**NB!** Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste

Atesolizumab kombinatsioonis bevatsizumabiga on näidustatud täiskasvanud patsiendile, kel tegemist kaugelearenenud või mitteresetseeritava hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HCC) ja kes pole eelnevalt süsteemravi saanud.

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

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

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

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> 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“

|  |  |
|--|--|
| <i>lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i>  |  |
| 3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)  | C22 – maksa ja maksasiseste sapijuhade pahaloomuline kasvaja |
| 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>Maksavähk kõrge letaalsusega haigus, olles sageduselt 6. kohal kõikidest vähkidest (4; 5) ja vähisurmades 4. kohal maailmas. 90% maksavähist moodustab hepatotselluraalne (<i>hepatocellular carcinoma, HCC</i>) vähk. 95% HCC juhtudest eelneb vähidiagnoosile krooniline maksahaigus, mis viib maksatsirroosi tekkeni(6; 7; 8). Kroonilise maksahaiguse kõige sagedasemad põhjused on HBV, ja HCV infektsioon või alkoholi liigtarvitamine. Hepatotsellulaarse kartsinoomi korral seega tuleb arvestada, et patsiendil on tegemist kahe raske haigusega – krooniline maksahaigus, millele on lisandunud vähktõbi. See asjaolu seab omad piirangud vähiravile.</p> <p>Varase staadiumi hepatotsellulaarse vähi ravi on kirurgiline – kuratiivne resektsioon, maksatransplantatsioon või ablatsioon. Enamus HCC diagnoose on aga kaugelearenenud mitteresetseeritavad, halva prognoosiga haigusjuhud (9).</p> <p>Kaugelearenenud HCC korral on 5-aasta elulemus väga madal – 2-17% olenevalt riigist. Haigestumus HCCsse tõuseb, paremad ravivõimalused on hädavajalikud.</p> |  |

|  |  |
|--|--|
| <b>4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis</b>  |  |
| 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus   |  |
| <i>Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>). 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>   |  |
| <p>Atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooni efektiivsus ja ohutus on tõestatud III faasi kliinilises uuringus IMbrave150 (12) ja Ib faasi uuringus GO30140 (13).</p> <p>IMbrave-150 – <i>Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma.</i></p> <p>GO30140 – <i>A Study of the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors</i></p>  |  |
| <p>Atesolizumab (14) on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud Fc-modifikatsiooniga humaniseeritud IgG1 tüüpi programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) vastane monoklonaalne antikeha. Tegemist on immuunkontrollpunkti inhibiitoriga, mille sihtmärgiks on PDL1 ligand. Atesolizumab blokeerib PDL1 interakteerumist PD-1 ja B7.1 retseptoritega. Selle tulemusel lõpeb PD-L1/PD-1 vahendatud immuunvastuse inhibeerimine, sh reaktiveerub kasvavastane immuunvastus, kutsumata esile antikehast sõltuvat tsellulaarset tsütotoksilisust. Atesolizumab ei mõjuta PD-L2/PD-1 interaktsioone, lubades PD-L2/PD-1 vahetatud inhibeerivatel signaalidel püsida.</p> <p>Bevatsizumab (15) on rekombinantne inimesele omaseks muudetud monoklonaalne antikeha, mis on toodetud DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes. Tegemist on VEGF-inhibiitoriga. Bevatsizumab seondub vaskulaarse endoteeli kasvufaktoriga (vascular endothelial growth factor, VEGF), mis on põhiline vaskulogeneesi ja angiogeneesi vallandaja, takistades selle seondumist retseptoritega Flt-1 (VEGFR-1) ja KDR (VEGFR-2) endoteelirakkude pinnal. VEGF-i bioloogilise aktiivsuse neutraliseerimine põhjustab kasvajate vaskularisatsiooni taandarengut, normaliseerib kasvaja allesjäänud veresoonestikku ja pärsib uue veresoonestiku teket, pärssides</p> |  |

|   |  |
|---|--|
| <p>seeläbi tuumori kasvu.<br/> PDL1-inhibiitori ja VEGF-inhibiitori kombineerimisel on nende toime sünergiline. HCC korral on tegemist kõrgelt vaskulariseeritud kasvajaga, mille patogeneesis mängivad olulist rolli mitmed proangiogeneetilised faktorid. PD-L1 ja PD-L2 ning VEGF üleekspressioon kasvajakoes viitab haiguse halvale prognoosile (16; 17; 18).</p> |  |
| <p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel – <b>IMbrave-150 uuringu tulemused</b></p>   |  |
| <p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes<br/> <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>   | <p>Uuringusse värvati lokaalselt levinud või metastaatilise ja/või mitteresetseeritava histoloogiliselt, tsütoloogiliselt või kliiniliselt (AASDL järgi) diagnoositud hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsiendid, kes olid heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) ja, kellele ei sobinud kuratiivne kirurgiline ja/või lokoregionaalne ravi või kes progresseerusid peale kirurgilist ja/või lokoregionaalset ravi.<br/> Uuringus osales 501 patsienti, keskmine vanus 64 a, mehi 82% ja naisi 18%.<br/> BCLC klassifikatsiooni järgi jagunesid uuringusse kaasatud patsiendid vastavalt: Stage A1 1,5%, Stage A4 1%, Stage B 15% ja Stage C 82%.<br/> 47% juhul oli haiguse tekkepõhjuseks HBV, 21% HCV ja 30% mitteviraalne etioloogia.<br/> Ekstrahepaatiline haiguse levik (EHS) oli 60% patsientidest. Makrovaskulaarne invasioon (MVI) oli 40% patsientidest. Child-Pugh klassifikatsiooni kohaselt A5 patsiente 72%; A6 – 27% ja B7 – 0,3%.<br/> 26% patsientidest esines uuringusse värbamisel söögitoru varikoos.</p> |
| <p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>  | <p>Patsiendid randomiseeriti uuringusse 2:1 (uuringurühma : kontrollrühma)<br/> Atezolizumab 1200 mg IV infusioonina iga 3 nädala tagant<br/> Bevatsizumab 15 mg/kg IV infusioonina iga 3 nädala tagant<br/> Ravi kestis kuni kliinilise toime lõppemiseni või talumatu toksilisuse ilmnemiseni</p>  |
| <p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>  | <p>Sorafeniib 400 mg 2 korda päevas suu kaudu<br/> Ravi kestis kuni kliinilise toime lõppemiseni või talumatu toksilisuse ilmnemiseni</p>  |
| <p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>   | <p>Märts 2018 – november 2020</p>  |
| <p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja<br/> <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>  | <p>Üldine elulemus (<i>overall survival, OS</i>)<br/> Progressioonivaba elulemus (<i>progression-free survival, PFS</i>) RECIST 1.1 kriteeriumide alusel, mida on hinnanud sõltumatud radioloogid</p>  |
| <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>  | <p><b>OS</b> – uuringurühmas pole veel saavutatud (NE) ja sorafeniibiga 13,2 (10,4-NE) kuud<br/> <i>HR=0,58; 95%CI: 0,42-0,79; p&lt;0,001</i><br/> <b>PFS</b> – uuringurühmas 6,8 (5,7-8,3) kuud ja sorafeniibiga 4,3 (4,0-5,6) kuud</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <i>HR=0,59; 95%CI: 0,47-0,76; p&lt;0,001</i>   |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad<br><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | <p>Sõltumatute ekspertide poolt hinnatud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• üldise ravivastuse määr (<i>overall response rate, ORR</i>)</li> <li>• ravivastuse kestvus (<i>duration of response, DoR</i>) RECIST 1.1 ja HCC mRECIST kriteeriumite alusel</li> </ul> <p>Patsiendi poolt raporteeritud tulemused (<i>patient reported outcomes, PRO</i>), mida mõõdeti ajana elukvaliteedi ja füüsilise jõudluse halvenemiseni (<i>time to deterioration, TTD</i>) EORTC QLQ-C30 küsimustiku alusel</p>   |
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused  | <p><u>Teised tulemusnäitajad atesolizumab+bevatsizumab vs sorafeniib:</u></p> <p><b>ORR (RECIST 1,1)</b> – 27,3% vs 11,9%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• täisravivastus (<i>complete response, CR</i>) 5,5% vs 0%</li> <li>• osaline ravivastus (<i>partial response, PR</i>) 21,8% vs 11,9%</li> </ul> <p><b>ORR (HCC mRECIST)</b> – 33,2% vs 13,3%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR – 10,2% vs 1,9%</li> <li>• PR – 23,1% vs 11,4%</li> </ul> <p><b>Haiguse kontrolli määr (disease control rate, DCR) (RECIST 1.1)</b> – 73,6% vs 55,3%</p> <p><b>Haiguse kontrolli määr (disease control rate, DCR) (HCC mRECIST)</b> – 72,3% vs 55,1%</p> <p><b>PRO (ITT)</b> – aeg elukvaliteedi halvenemiseni – 11,2 (6,0-NE) kuud vs 3,6 (3,0-7,0) kuud<br/><i>HR=0,63; 95%CI: 0,46-0,85</i></p> <p><b>PRO (ITT)</b> – aeg füüsilise jõudluse halvenemiseni – 13,1 (9,7-NE) kuud vs 4,9 (3,5-76,2) kuud<br/><i>HR=0,53; 95%CI: 0,39-0,73</i></p> <p><b>PRO (ITT)</b> – aeg rolli funktsiooni halvenemiseni – 9,1 (6,5-NE) kuud vs 3,6 (2,2-6,0) kuud<br/><i>HR=0,62; 95%CI: 0,46-0,84</i></p> |

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

*Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.*

|   |
|---|
| 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta  |
| 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus   |
| <p>Keskmine ravipikkus atesolizumabiga oli 7,4 kuud, bevatsizumabiga 6,9 kuud, sorefeniibiga 2,8 ja lenvatiniibiga 5,7 kuud. Atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ei täheldatud spetsiifilisi kõrvaltoimeid, mis klassifitseeruksid tõsiste kõrvaltoimetena. Uuringurühmades ei ületanud tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduse erinevus 2%. 3.-4. astme kõrvaltoimeid esines uuringurühmas 56,5% ja kontrollrühmas 55,1%, 5. astme kõrvaltoimeid vastavalt 4,6% ja 5,8%. Tõsiseid</p> |

|   |  |
|---|--|
| <p>kõrvaltoimeid esines uuringurühmas 38% ja kontrollrühmas 30%.- Kõrvaltoime tõttu lõpetati ravi atesolizumabi ja bevacizumabiga 7% ja sorafeniibiga 10% patsientidest. Annuse korrigeerimist vajasisid uuringurühmas 49,5% ja kontrollrühmas 60,9% patsientidest.</p> |  |
| Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus  | Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus   |
| Väga sage ( $\geq 1/10$ )   | <p><u>Nii atesolizumabi ja bevatsizumabiga kui sorafeniibiga:</u> hüpertoonia, väsimus, proteiinuuria, maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse tõus seerumis, sügelus, diarröa, söögiisu langus, pürektsia, kõhukinnisus, nahalööve, bilirubiini taseme tõus seerumis, kõhuvalu, iiveldus, kõha, infusiooniga seotud reaktsioonid, kaalutõus, ninaverejooks, trombotsüütide taseme langus.</p> <p><u>Atesolizumabiga seotud kõrvaltoimed:</u> hepatiit, lööve, hüpotüreoos, infusiooniga seotud reaktsioonid</p> <p><u>Bevacizumabiga seotud kõrvaltoimed:</u> hüpertoonia, veritsused, proteiinuuria</p> <p><u>Sorafeniibiga seotud kõrvaltoimed:</u> lööve, hepatiit, hüpertoonia, veritsused</p>   |
| Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )   | <p><u>Nii atesolizumabi ja bevacizumabiga kui sorafeniibiga:</u> astenia, alopeetsia, käe-jala sündroom autoimmuunne hepatiit, gastrointestinaalne verejooks, infusiooniga seotud reaktsioonid, maksaensüümide aktiivsuse tõus seerumis, astsiit, artralgiat.</p> <p><u>Atesolizumabiga seotud kõrvaltoimed:</u> hüpotüreoos, pankreatiit, diabeet, koliit, pneumoniit, nefriit, süsteemsed immuunreaktsioonid, autoimmuunne hemolüütiline aneemia, neerupealiste puudulikkus, vaskuliit, silma põletik</p> <p><u>Bevacizumabiga seotud kõrvaltoimed:</u> tromboemboolilised tüsistused, südamepuudulikkus, haavade paranemise häired</p> <p><u>Sorafeniibiga seotud kõrvaltoimed:</u> tõsised nahareaktsioonid, proteiinuuria, tromboemboolilised tüsistused, südamepuudulikkus, pankreatiit, koliit, hüpotüreoos</p> |
| Masked kõrvaltoimed   | <p>3.-4. astme kõrvaltoimed atesolizumabiga: hepatiit, infusiooniga seotud reaktsioonid, lööve, pankreatiit, koliit, diabeet, nefriit</p> <p>3.-4. astme kõrvaltoimed bevacizumabiga: hüpertoonia, proteiinuuria, veritsused, tromboemboolilised tüsistused, haava paranemise häired</p> <p>3.-4. astme kõrvaltoimed sorafeniibiga: hepatiit, lööve, pankreatiit, koliit, tõsised nahareaktsioonid, hüpertoonia, proteiinuuria, veritsused, tromboemboolilised tüsistused,</p> <p>Tõsiseid kõrvaltoimeid (SAE) raporteeriti kombinatsioonraviga 38% ja sorafeniibiga 30,8% patsientidest</p>   |
| Võimalikud tüsistused   |  |

#### 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: Perifeersetes 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.

Immuunravi kõrvaltoimete diagnoosimiseks ning raviks on koostatud rahvusvahelised ravijuhised nii Ameerika onkoloogide ühenduse (ASCO) kui Euroopa onkoloogide ühenduse (ESMO) poolt. Immuunraviga tegeleva raviasutuse personal peab olema nimetatud juhistega kursis, koolitatud ning koordineerima ravi vastavalt juhistele.

Immuunsüsteemidega seotud kõrvaltoimete (näiteks pneumoniit, koliit, hepatiit, nefriit, endokrinopaatiad jm.) raviks kasutatakse süsteemseid glükokortikoid hormone: ▪ 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul suukaudselt.

Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. ▪ 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.

#### 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 meta-analüüside alusel.

Taotluse koostajal puuduvad andmed teiste riikide kohta, kus ravimikombinatsioon on kasutusel.

### 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   | Lisaelgitus / märkused   |
|---|---|--|
| Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav | Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.          | Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info   |
| Sorafeniib (Nexavar) 200 mg 2 korda päevas on Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus (19)   | ravimikood – 1249938, nimetus – NEXAVAR, õhukese polümeerikattega tablett, 112TK, diagnoos – C22, soodustus – 100%, | kuni haiguse progresseerumiseni, kui ravi alustamise sorafeniibiga on hinnanud konsilium (vähemalt 3 onkologi) vastavaks |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | eriala – onkoloog   | järgmistele kriteeriumidele: diagnoositud kaugelearenenud hepatotsellulaarne kartsinoom, patsiendi üldseisund on hea (funktsionaalne klass 0-2 ECOG järgi) ning maksa funktsioon ei ole oluliselt häiritud. Soodustus ei laiene patsientidele, kelle ravi sorafeniibiga on ravimitootja vastutusel alustatud ja tagatud enne 01.10.2010   |
| Lenvatiniib (Lenvima), annuses 8 mg 1 kord päevas patsientidel, kelle kehakaal on <60 kg ja 12 mg üks kord päevas patsientidel, kelle kehakaal on > 60 kg on Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus (19) | ravimikood – 1687181, nimetus – LENVIMA, kõvakapsel 4 mg 30TK diagnoos – C22, soodustus – 100%, eriala – onkoloog | kuni haiguse progresseerumiseni, kui ravi alustamise lenvatiniibiga on hinnanud konsilium (vähemalt 3 onkoloogi) vastavaks järgmistele kriteeriumidele: diagnoositud kaugelearenenud või opereerimatu hepatotsellulaarne kartsinoom, patsiendi üldseisund on hea (funktsionaalne klass 0-1 ECOG järgi) ning maksa funktsioon ei ole oluliselt häiritud. Soodustus ei laiene patsientidele, kelle ravi lenvatiniibiga on ravimitootja vastutusel alustatud ja tagatud enne 1.10.2020 |

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

| Ravijuhise nimi      | Ravijuhise ilmumise aasta | Soovitused ravijuhises   | Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase |
|----------------------|---------------------------|--|---|
|                      |                           | <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>  |   |
|                      |                           |  | <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>                    |
| 1. NCCN v5.2020 (20) | 2020                      | Mitteopereeritav või metastaatiline HCC (Child-Pugh klass A) – atesolzimab+bevatsizumab  | <i>Category 1, preferred regimen</i>                              |
| 2. ESMO (21)         | 2020 ( <i>eUpdate</i> )   | Mitteopereeritav või metastaatiline HCC (BCLC staadium C) – atesolzimab+bevatsizumab esmavaliku ravina. Portaalinvasiooniga, ekstrahepaatilise levikuga, | IA  |



|   |      |  |   |
|---|------|--|---|
|   |      | säilunud maksafunktsiooniga, ECOG PS0-2 patsiendid                           |   |
| 3. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS)  | 2020 | MCBS skaalal 4. Ravi omab OS kasu ja lükkab edasi elukvaliteedi halvenemist. | - |
| <p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisesest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega<br/> <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i><br/> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>   |      |  |   |
| <p>Varasemad uuringud sellel patsientide populatsioonil vaid immuunraviga (monoravi) ei näidanud elulemuse paranemist. Kui atesolizumabile lisati angiogeneesi inhibiitor bevatsizumabi (Ib faasi uuring GO30140), saavutati statistiliselt oluline progressioonivaba elulemuse paranemine – 7,3 kuud. Üldise elulemuse mediaan selles uuringus 17,1 kuud kombinatsioonraviga. Ravivastuse said RECIST 1,1 järgi 36% patsientidest ja HCC mRECIST alusel 39% patsientidest (13). Nende tulemuste alusel on disainitud registreerimisuuring IMbrave-150, mille tulemused kinnitavad I faasi uuringu andmeid.</p> <p>Atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga saavutati III faasi registreerimisuuringus mitteresetseeritava HCC-ga patsientidel esimeses ravireas märkimisväärne statistiline ja kliiniliselt oluline üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse pikenedes võrreldes sorafeniibiga. Kombinatsioonraviga vähenes haiguse surma risk 42% ja haiguse progresseerumise või surma risk 41% võrreldes tavaraviga. 6-kuu üldise elulemuse määr kombinatsioonraviga oli 84,8% ja sorafeniibiga 72,7%. 1-aasta üldise elulemuse määr vastavalt 67,2% ja 54,6%. 88% ravivastuse saanud patsientidest (CR, PR) olid 6 kuu möödudes kombinatsioonravil ilma haiguse progressioonita. Saavutatud efekt kombinatsioonraviga oli sarnane kõikides uuringu alarühmades ja kinnitab Ib faasi uuringu tulemusi – PDL1 ja VEGF juhteteede kombineeritud inhibeerimine HCC korral annab hea kliinilise tulemuse.</p> <p>Kõrvaltoime tõttu lõpetati ravi atesolizumabi+bevatsizumabiga 7% ja sorafeniibiga 10% patsientidest. REFLECT (lenvatiniib vs sorafeniib) uuringus katkestati lenvatiniibi manustamine kõrvaltoimete tõttu 20,2% patsientidest.</p> <p>IMbrave-150 uuringus hinnati täiendavalt aega elukvaliteedi halvenemiseni (PRO). Kombinatsioonraviga pikenes aeg haigussümptomite halvenemiseni, ehk patsiendid talusid ravi paremini ja ravi kestis pikemalt kui senine tavaravi (sorafeniib).</p> <p>Vastavad andmed on hindamata lenvatiniibi REFLECT uuringus.</p> <p>IMbrave-150 uuringusse olid kaasatud ka kõrge-riskiga patsiendid (makrovaskulaarne invasioon), kes moodustasid uuringupopulatsioonist 40%.</p> |      |  |   |

## 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.*

Ravimid 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)

Infusioonid vajavad eelnevalt standartset premedikatsiooni ning ei eelda intensiivravi palatis jälgimist.

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. Raviinfusioonide läbiviimine
5. Patsiendi jälgimine ravi ajal, kõrvaltoimete ja raviinfusiooniaegsete tüsistuste raporteerimine.
6. Nõustamine toimetulekuks ravikuuride vahelisel perioodil

#### **7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

|  |   |
|--|---|
| <p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja<br/><i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>   | <p>Teenust osutavad vaid vähivaviga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba</p> <p>-SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH)<br/>-SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)<br/>-Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)</p> |
| <p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>  | <p>Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses.</p>                              |
| <p>7.3 Raviarve eriala<br/><i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>   | <p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid</p>   |
| <p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks<br/><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>   | <p>Puuduvad andmed</p>  |
| <p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus<br/><i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud</i></p> |   |

teenuste hindadesse jm).

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid  
Ravi manustavad keemiaravi 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.*

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid  
Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

### 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

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

### 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  | Ühele raviarvele kodeeritakse üks ravikuur<br><br>Ateolisumab: 1200 mg/kuus 3 nädalane raviskeem. Ateolisumab 1pt 7.4 kuu ravi=7.4* 1.5 = 11 viaali<br>Bevatsizumab: 15mg/kg 3 nädalane raviskeem kasutades 16 ml /400 mg viaali. 1 pt 6.9 kuu ravi (arvutused on tehtud 75 kg patsiendi kohta) = 3 viaali * 6.9* 1,5 =31 viaali |   |  |
| 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 | 9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku |

|          |    | <i>lisanduda teenusele aasta algusest</i>          |   |
|----------|----|--|---|
| 1. aasta | 44 | Atesolizumab: 11 viaali<br>Bevatsizumab: 31 viaali | Atesolizumab: 484 viaali<br>Bevatsizumabi 1364 viaali<br>Esimese aasta vajadus on tõenäoliselt umbes pooled:<br>Atesolizumabi: 242 viaali<br>Bevatsizumabi 682 viaali, kuna kõik uued juhud ei lisandu aasta algusest |
| 2. aasta | 46 | Atesolizumab: 11<br>Bevatsizumabi: 31              | Atesolizumab: 506 viaali<br>Bevatsizumabi: 1426 viaali  |
| 3. aasta | 49 | Atesolizumab: 11<br>Bevatsizumabi: 31              | Atesolizumab: 539 viaali<br>Bevatsizumabi: 1519 viaali  |
| 4. aasta | 51 | Atesolizumab: 11<br>Bevatsizumabi: 31              | Atesolizumab: 561 viaali<br>Bevatsizumabi: 1581 viaali  |

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Eesti vähiregistri 2017 andmete alusel diagnoositi 51 esmasjuhtu hepatotsellulaarset kartsinoomi HCC (C22.0) (22), 4 viimase aasta keskmine on 50 juhtu aastas.

Kuna ravi atesolizumabiga on näidustatud samadel patsiendi gruppidel (Child-Pugh A; BCLC B ja BCLC C; PS ESOG 0-1) kui sorafeniibil, siis saab patsientide mahu arvutamisel võtta 3 viimase aasta (2018-2020) sorafeniibi kasutuse keskmise vastavalt Eesti Haigekassa andmetele: ca 42 pts. HCC pts hulk lähimatel aastatel kasvab ca 5% aastas.

Keskmine ravipikkus atesolizumabiga oli 7,4 kuud, bevatsizumabiga 6,9 kuud.

### 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 |
|--------------------------------|---|--|
| SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla | Onkoloogia                                | 50% kogu teenuse mahust (orienteervalt)                      |
| AS Ida-Tallinna Keskhaigla     | Onkoloogia                                | 25% kogu teenuse mahust (orienteervalt)                      |
| SA Tartu Ülikooli Kliinikum    | Onkoloogia                                | 25% kogu teenuse mahust (orienteervalt)                      |

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

|   |  |
|---|--|
| 10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule<br><i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i> | Ravimi manustamisega lisandub praegu kehtiva standardraviga võrreldes lisateenusena süsteemravi planeerimise ning manustamise teenuskood. Sarnaselt keemiaraviga eelneb ravi manustamisele |
|---|--|

|   |   |
|---|---|
|   | onkoloogi ambulatoorne visiit, tavapärased vereanalüüsid, ravimi infusioonilahuse valmistamine ja keemiaravi manustamine.   |
| 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>  | 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 selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>  | Teenus täiendaks olemasolevat   |
| 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>  | Teenuse kasutuselevõtt ei too uute ravijuhtude lisandumist.   |
| 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> | Teenuse osutamine ei too kaasa lisavajadust profülaktiliselt väljakirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid.<br><br>Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad ravimid on loetletud ohutuse peatükis. |
| 10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>  | Ei erine praegusest alternatiivist  |
| 10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetusel kestvusele võrreldes  | Andmed puuduvad   |

|   |                 |
|---|-----------------|
| alternatiivse raviviisiga?<br><i>Kas töövõimetuslehel taotletava teenuse korral andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>   |                 |
| 10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral? | Andmed puuduvad |

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügilohoidja poole Kontaktandmed:  
kadri.maegi-lehtsi@roche.com

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügilohoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügilohoidja poole Kontaktandmed:  
kadri.maegi-lehtsi@roche.com

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

|   |                                  |   |
|---|----------------------------------|---|
| 11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi | 11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta | 11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest<br><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> |
|   |                                  | Tootja pole seisuga september'2020 taotlust   |

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

<sup>9</sup> Kättesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

|  |                |   |
|--|----------------|---|
| Ühendkuningriik (NICE)   |                | kulutõhususe hindamiseks esitanud   |
| Kanada (pCODR)   | September`2020 | Taotlus on ravimi müügiloo hoidja poolt esitatud,ulutõhususe hindamine käimas ning raportit pole veel publitseeritud<br><a href="https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details">https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details</a>   |
| Austraalia (PBAC)  | September`2020 | PBAC soovib Atesolizumabi kombinatsioonis bevatsizumabiga (A+B) täiskasvanud patsiendile kaugelearenenud või mitteresetseeritava hepatotsellulaarse kartsinoomi (HCC) raviks neile, kes pole eelnevalt süsteemravi saanud. Leiti, et antud patsiendi grupil on uue ravi järel kõrge kliiniline vajadus ning A+B raviga kaasneb märkimisväärne kliiniline kasu, hoolimata elulemuse andmetest ebaküpsusest. Antud ravikombinatsioon osutus ka kulutõhusaks.<br><a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf</a> |
| <p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p> |                |   |

|   |   |
|---|---|
| <b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>  |   |
| <p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><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>Ravimeid manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada</p> <p>Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid.</p> <p>Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.</p> |
| <p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><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>Puudub</p> <p>Ravi manustatakse 1. liinis. Progressiooni korral pole patsiendi ega arsti huvides nimetatud raviga jätkamine.</p>   |
| <p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>  | <p>Puudub</p>   |

|   |   |
|---|---|
| 12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine  | Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks. Optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik multimodaalse paikmepõhise onkoloogilise konsiiliumi otsus. |
| 12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused<br><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>   |   |
| <p>Taotletud teenust osutab vaid raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks.</p> <p>Teenust saab osutada vaid eelpool toodud tõenduspõhistel kriteeriumitel, mis on vastavuses ravimi 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.*

1. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
3. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S20-37.
4. GLOBOCAN. WHO: Liver 2018 [Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.
5. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16018.
6. Davis GL, Dempster J, Meler JD, Orr DW, Walberg MW, Brown B, et al. Hepatocellular carcinoma: management of an increasingly common problem. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2008;21(3):266-80.
7. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379(9822):1245-55.
8. Marquardt JU, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(11):653-67.
9. W. Y. Lau, T. W. Leung, B. S. Lai, et al. Preoperative systemic chemoimmunotherapy and sequential resection for unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2001 Feb;233(2):236-41
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
11. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
12. R.S. Finn, S. Qin, M. Ikeda, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
13. C-H. Hsu, M.S. Lee, K-H. Lee, et al. Randomised Efficacy and Safety Results for Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Previously Untreated, Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *ESMO Asia*, 2019.
14. Atesolizumabi ravimiomaduste kokkuvõtte Ravimiameti kodulehel: <https://www.ravimiregister.ee>
15. Bevatsizumabi ravimiomaduste kokkuvõtte Ravimiameti kodulehel: <https://www.ravimiregister.ee>
16. Frenette CT. Current status of bevacizumab for advanced hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol.*



2012;1(1):13.

17. Boige V, Malka D, Bourredjem A, Dromain C, Baey C, Jacques N, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. 2012;17(8):1063-72.
18. Jung HI, Jeong D, Ji S, Ahn TS, Bae SH, Chin S, et al. Overexpression of PD-L1 and PD-L2 Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res Treat*. 2017;49(1):246-54.
19. Haigekassa kodulehelt: <https://www.haigekassa.ee/partnerile/ravimitest/soodusravimid>
20. NCCN ravijuhised: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site)
21. ESMO ravijuhised: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3>;  
<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931711-9>
22. M. Kudo, R.S Finn, S. Qin, et al Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73
23. T.Yamashita, M.Kudo, K.Ikeda, et al. REFLECT—a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. *Journal of Gastroenterology* vol 55, pages113–122 (2020)

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