

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	████████
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	Kadri Putnik
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	kadri.putnik@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Kaugelearenenud või retsidi veerunud lokaalselt levinud lamerakulise pea ja kaela piirkonna vähi ravi PD-1 antikeha nivolumabiga</i>
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise	

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

kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Käesolev taotlus on kasutamaks ravimit nivolumab (Opdivo) lokaalselt retsidiveerunud või metastaatiline lamerakuline pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis täiskasvanutel, peale haiguse progressiooni platinapõhise tsütostaatilise raviga.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Lamerakuline pea- ja kaelapiirkonna vähk
- Haigus on progresseerunud või retsidiveerunud 6 kuu jooksul peale platinapõhise keemiaravi lõppemisest
- Puuduvad aktiivsed KNS metastaasid või leptomeningeaalne levik
- Puudub aktiivne immuunsupressiivset ravi vajav autoimmuunne haigus

Ravi alustamisel kiirelt progresseruva haigusega patsiendil peab arst arvesse võtma nivolumabi toime ilmnemise viivitust

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Lokaalselt retsidiveerunud või metastaatiline lamerakuline pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis täiskasvanutel, haiguse progressioonil platinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või 6 kuu jooksul peale platinapõhise keemiaravi lõppemist.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Lamerakuline pea- ja kaelapiirkonna vähk
- Haigus on progresseerunud või retsidiveerunud 6 kuu jooksul peale platinapõhise keemiaravi lõppemisest
- Puuduvad aktiivsed KNS metastaasid või leptomeningeaalne levik
- Puudub aktiivne immuunsupressiivset ravi vajav autoimmuunne haigus

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

Teenus on näidustatud diagnoosivahemikes: C00-C06; C09-10; C12-C14; C32

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

Nivolumab kliinilistes uuringutes, mille alusel ravimi kasutusnäidustus Euroopa Raviameti poolt registreeriti, on välja arvatud süljenäärmeist lähtuvad (C07-C08) ja ninaneelust lähtuvad (C11) kasvaja.

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Pea- ja kaelapiirkonna pahaloomulised kasvaja paiknevad suuõõnes, huulel, neelus (suu-, nina-, alaneel), kõris või ninakõrvalkoobastes. Eestis registreeritakse umbes 300 pea- ja kaelapiirkonna vähi esmajuhtu aastas. Peamine esinemissagedus 60-ndatel eluaastatel. Riskifaktoritest on olulisemad suitsetamine ja kange alkoholi liigtarbimine, eriti nende koostoime. Lisaks tulevad arvesse papilloomi viiruse (HPV) infektsioon, puutolm ja tööstuslikud kemikaalid.

Pea- ja kaelapiirkonna vähkkasvaja moodustavad meestel 7%, naistel 3% kõikidest vähijuhtudest. Viimase 30 aasta jooksul on pea- ja kaelapiirkonna vähihaigestumus suurenenud ligi kaks korda, enam meestel. Kõige sagedamini haigestuvad mehed kõrivähki. Sage on ka meeste, vähem naiste haigestumus suuõõne-, keele ja neeluvähki. Värskeimad haigestumustrendid on 2015 aasta kohta.

Tabel 1. Pea ja kaelapiirkonna kasvaja esmasjuhtude arv aastate lõikes Eesti Vähiregistri andmetel (allikas: Tervisearengute ja Tervisestatistika andmebaas)

	Esmasjuhtude arv aastas			Surmade arv
	Mehed/Naised			
	2000	2010	2015	2015
Huul, suuõõs, neel (C00-C14)	105/30*	108/30*	128/42*	77/16**
Kõrivähk C32	72/5	61/7	61/3	28/2

*välja on arvatud C07-C08 (süljenäärmed) ja C11 (ninaeel)

** Surmapõhjuste register ei võimalda välja arvata C07-C08 ja C11 juhtusid

Pea ja kaelapiirkonna vähi radikaalseks raviks on kirurgiline ravi, kiiritusravi, keemiaravi või eeltoodud raviviiside kombinatsioonid. Ravivalik sõltub algkoldest, leviku ulatusest ning patsiendi üldseisundist. Üldjuhul kui haigus on opereeritav ja operatsioon ei põhjusta olulist funktsiooni langust, teostatakse operatsioon, millele võib järgneda kiiritusravi. Teatud paikmete korral on kuratiivse kiiritusravi tulemused võrreldavad kirurgilise raviga samas säästes organit. Kui haigus ei ole oma lokaalse leviku või lokaliseerimise tõttu kirurgiliselt eemaldatav, teostatakse kiiritusravi, millele võimalusel lisatakse ka keemiaravi.

Elulemus pea ja kaela kasvaja eri alatüüpidel on erinev, kuid üldjuhul on retsidiveerunud või koheselt metastaatilise haiguse elulemus kehv. Üldstatult ületab lokaalselt levinud haiguse 5 aasta elulemus 85% ning lokaalregionaalselt levinud haiguse korral 60%. Erinevate riikide elulemusandmetel on 5-aasta elulemus kauglevikuga haiguse korral vaid 35%.

Kui haigus on levinud ka teistesse organitesse (esmaselt metastaatiline haigus) või on retsidiveerunud peale kirurgilist ja/või kiiritusravi on ainsaks ravialternatiiviks palliatiivne keemiaravi.

Paregune standard metastaatilise ja lokoregionaalselt levinud retsidiveerunud pea ja kaela piirkonna lamerakulise vähi ravis on järgnev:

Esimese ravivalikuna platiinapõhine raviskeem – tsisplatiin/karboplatiin kombineerituna 5-fluoropürimidiini ja tsetuksimabiga (ehk EXTREME skeem);

Teises raviliinis (peale haiguse progressiooni platiinapõhise raviskeemiga) või kui patsiendi üldseisund ei võimalda kombinatsioonravi teostamist - Erinevad rahvusvahelised ravijuhised pakuvad välja järgnevaid alternative, kuid ühtne ravistandard puudub:

1. Taksaanid – dotstakseel; paklitakseel (tõenduspõhisuse aste 2a)
2. Metotreksaat (tõenduspõhisuse aste 2a)
3. Tsetuksimab (tõenduspõhisuse aste 2a)
4. Kapetsitabiin (tõenduspõhisuse aste 2a)
5. Afatiniib - peale platiinapõhist keemiaravi (tõenduspõhisuse aste 2B)
6. Nivolumab (tõenduspõhisuse aste 1)
7. Parim toetav ravi

Eesti Haigekassa kehtivas Tervishoiuteenuste loetelus on teenuskoodiga 315R (Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoteraapiakuur) on rahastatud järgmised skeemid:

1. tsisplatiinravi rakendatuna koos radioteraapiaga lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis;
2. tsetuksimabravi rakendatuna koos radioteraapiaga heas üldseisundis (ECOG 0-1) lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi haigel, kellel on vastunäidustus tsisplatiinravi rakendamiseks;
3. dotsetakseeli, tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi heas üldseisundis (ECOG 0-1) alaneelu või kõri vähiga patsientidel induktsioonravina enne radio- või radiokemoteraapiat, kellel alternatiivina tuleks arvesse vaid totaalne larüngektoomia;
4. tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi ninaneelu vähi adjuvantravis pärast samaaegset radiokemoteraapiat ja retsidiveeruva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi palliatiivses keemiaravis;
5. paklitakseel monoravi pea- ja kaelapiirkonna kasvajaga patsiendil, kes ei talu ravi platiinapreparaatidega, ja patsiendil, kelle haigus on retsidiveerunud või metastaseerunud platiinapreparaatidega ravi järel.

Seega tuginedes kehtivale loetelule, on ainus rahastatud alternatiiv haigetele, kes on saanud platiinapõhist keemiaravi taksaan (paklitakseel).

Oluline on märkida, et praegune loetelu ei võimalda patsientidele ka esimese valiku standard ravi (nn EXTREME skeemi).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Käesoleva taotluse koostamisel on võetud arvesse viimaste aastate publitseeritud kliiniliste uuringute andmed nivolumabiga lamerakulise pea ja kaela piirkonna süsteemses ravis. Otsingust on välja jäetud muud sarnase toimemehhanismiga (kontrollpunkti inhibiitorid pembrolisumab, durvalumab) millel puudub registreeritud näidustus Euroopa Liidu liikmesriikides.

Publitseeritud on üks 3 faasi kliiniline uuring taotletud näidustusel (vt 4.2.1). Nimetatud uuringu tulemusel on registreeritud ravim nii FDA kui EMA poolt.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Uuringu populatsioon 361 patsienti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 240 patsienti nivolumab rühmas 141 patsienti uurija eelistatud keemiaravi rühmas ehk “standard keemiaravi” <p>Keskmine vanus 60 aastat (28-83) Mehi oli mõlemas uuringurühmas 85% Eelnev ravi: 1 raviliiniga 44.2% vs 47.9% 3 ja enam raviliini saanud haigeid 22.5% vs 14.9% Metastaatilise haiguse tõttu ravi saanud patsientide osakaal 46.7% vs 48.8%</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<ul style="list-style-type: none"> Patsiendid, kes on saanud varasemalt platinapõhist keemiaravi ning on 6 kuu jooksul progresseerunud või retsiveerunud Metastaatilise protsessiga haigus, mis on progresseerunud peale platinapõhist keemiaravi või selle ajal Valikust on välja jäetud patsiendid, kellel on aktiivsed KNS metastaasid ning kaasuv autoimmuunhaigus. <p>Patsiendid said uuringuravimina nivolumabi 3mg/kg 60-minutilise infusioonina iga kahe nädala järel.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Võrdlusena oli uuringus nn “uurija poolt eelistatud” keemiaravi, sest ravijuhistes puudub kindel teise valiku raviskeem</p> <ol style="list-style-type: none"> Dotsetakseel (n=52) kord nädalas 30-40mg/m² iv Metotreksaat kord (n=46) nädalas 40-60mg/m² iv Tsetuksimab (n=13) kord nädalas 400mg/m² esimene nädal, millele järgneb ravidoos 250mg/m²
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Uuringuravimit manustati kuni haiguse progressioonini.</p> <p>Publitseerimise hetkeks jätkas 17.4% nivolumab ravi saavatest ja 2.7% keemiaravi saavatest patsientides ravi.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Esmane tulemusnäitaja:</p> <ul style="list-style-type: none"> üldine elulemus (OS) – aeg randomiseerimisest kuni surmani mistahes põhjusel <p>Teisene tulemusnäitaja:</p> <ul style="list-style-type: none"> progressioonivaba elulemus (PFS) ravivastuse määr (ORR) <p>Muud tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> aeg ravivastuse saavutamiseni

	<ul style="list-style-type: none"> • ravivastuse sõltuvus PD-L1 ekspressioonist • elulemuse sõltuvus PD-L1 ekspressioonist, HPV staatusest • mõju elukvaliteedile
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Keskmine üldine elulemus (OS) oli 7.5 kuud (95% [CI], 5.5 - 9.1) nivolumab rühmas võrrelduna 5.1 kuuga (95% CI, 4.0 - 6.0) standardravi rühmas.</p> <p>Üldine elulemus oli statistiliselt oluliselt erinev nivolumab rühma kasuks vähendades surma riski 30% võrrelduna patsientidega, kes said keemiaravi (HR, 0.70; 97.73% CI, 0.51 - 0.96; P=0.01)</p> <p>Eeldatav 1-aasta elulemus nivolumab rühmas 36.0% (95% CI, 28.5 - 43.4) oli rohkem kui kaks korda kõrgem võrrelduna standard raviga 16.6% (95% CI, 8.6 - 26.8).</p> <p>Nivolumab üldine elulemus (7.5kuud) oli statistiliselt oluline võrrelduna kõikide standardravi ravimitega: Methotrexate keskmine OS 4.6 kuud; HR (0.64; 95% CI, 0.43 - 0.96), Docetaxel keskmine elulemusega 5.8 kuud; HR 0.82; 95% CI, 0.53 - 1.28) Cetuximab keskmine elulemus 4.1 kuud; HR 0.47; 95% CI, 0.22 - 1.01).</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Progressioonivaba elulemuse (PFS) osas statistilist vahet ei leitud – HR progressioonini või surmani 0.89; 95% CI, 0.70 - 1.13; P = 0.32</p> <p>Keskmine progressioonivaba elulemus nivolumab rühmas 2.0 kuud (95% CI, 1.9 - 2.1) võrrelduna 2.3 kuud (95% CI, 1.9 - 3.1) standardravi rühmas.</p> <p>Uuringus täheldati Kaplan-Meier kurvide hilist eemaldumist: 6-kuu progressioonivaba elulemus 19.7% (95% CI, 14.6 - 25.4) nivolumab rühmas võrrelduna 9.9% (95% CI, 5.0 - 16.9) standardraviga.</p> <p>Ravivastuse määr (ORR) oli nivolumab ravitud rühmas 13.3% (95% CI, 9.3 - 18.3), sealhulgas 6 täisravivastust ja 26 osalist ravivastust. Standardravi rühmas oli ravivastuse määr 5.8% (95% CI, 2.4 - 11.6), neist 1 täisravivastus ning 6 osalist ravivastust.</p>

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Keskmine aeg ravivastuse saavutamiseni oli 2.1 kuud nivolumab rühmas ning 2.0 kuud keemiaravi rühmas. Ravivastuse kestvus oli püsivam neil nivolumab rühma patsientidel, kes olid saavutanud ravivastusena kas täisravivastuse või osalise ravivastuse.</p> <p>Ravitulemus näib olevat statistilises seoses PD-L1 ekspressiooniga: PD-L1 ekspressioon üle 1% 8.7 kuud vs 4.6 kuud HR nivolumab versus standard ravi oli 0.55 (95% CI, 0.36 - 0.83)</p> <p>PD- L1 ekspressioon alla 1% ei mõjutanud üldist elulemust statistiliselt olulisel määral HR 0.89 (95% CI, 0.54 -1.45; P = 0.17</p> <p>Post hoc analüüs näitas üldise elulemuse kasu nivolumab rühmas sõltuvalt HPV staatuselt kasvajakoes. p16-positiivsete kasvajate korral oli elulemus nivolumab rühma kasuks 9.1 kuud vs 4.4 kuud; samas p16-negatiivsete kasvajatega statistilist erinevust ei nähtud 7.5 kuud versus 5.8 kuud; HR, 0.73; 95% CI, 0.42 - 1.25; P = 0.55</p>
---	---

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
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Hüpertensioon, Pneumoniit, düspnoe, kõha, Koliit, stomatiit, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus Vitiligo, nahakuivus, erüteem, alopeetsia muskuloskeletaalne valu, atralgia Pürektsia, tursed ASAT aktiivsuse tõus, ALAT aktiivsuse tõus, bilirubiini tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, kreatiniini tõus, lümfopeenia, trombotsütopeenia, aneemia
Rasked kõrvaltoimed	Raskeid kõrvaltoimeid (raskusaste 3 ja 4) esinemissagedus on Checkmate 141 uuringus 13.1% võrrelduna 35.1% keemiaraviga. Kõige sagedasemad raske raskusastme kõrvaltoimed on väsimus, asteenia, aneemia.

Võimalikud tüsistused	Võimalike tüsistustena võib mainida püsivat asendusravi vajavad endokrinopaatiad, mida on kirjeldatud erinevates PD-1 antikehade uuringutes.
-----------------------	--

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Nivolumab sagedasemad kõrvaltoimed on äratoodud ravimiomaduste kokkuvõttes.

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.

Nivolumabi kasutamine tuleb lõpetada immuunsüsteemiga seotud raske kõrvaltoime taastekkimisel või eluohtliku kõrvaltoime tekkimisel.

Suurem osa nivolumab ravi ajal ilmnenuid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest on pöörduvad ning ravitavad ravi katkestamise, kortikosteroidide manustamise ja/või toetava raviga.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid on ilmnenuid ka pärast viimase nivolumab annuse manustamist. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtlusel tuleb tagada piisav analüüs etioloogia kinnitamiseks või teiste põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskuse põhjal tuleb ravimi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Arvestades kliiniliste uuringute piiratud andmeid patsientide kohta, kelle immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ei allunud kortikosteroidide kasutamisele, võib kaaluda teiste süsteemsete immunosupressantide manustamist.

Ravi tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. Raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral.

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 (vt lõik 4.2). Arvesse tuleb võtta seedetrakti mulgustumise võimalikku riski.

Hepatiit - Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja hepatiidi sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Manustada tuleb kortikosteroide (esialgne annus 0,5...1 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (2. raskusastme juhud) ja 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (≥ 3. Raskusastme juhud), millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja maksaensüümide taseme tõusu raskuse põhjal tuleb ravimi manustamine edasi lükata või ravi katkestada.

Nefriit - Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ja välistada teised neerufunktsiooni häire põhjused. Kortikosteroide tuleb manustada ≥ 2. raskusastme juhtude korral (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja kreatiniini taseme tõusu raskuse põhjal tuleb 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 hüpotüreoidismi 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

- Ameerika Ühendriikide Toidu ja Raviamet (FDA) registreeris nivolumab kasutusnäidustuse pea ja kaela lamerakulise vähi raviks peale platinapreparaatide ebaõnnesumist 10. Novembril 2016.
- Alates 2017 aastast on Ameerika NCCN ravijuhistes ravim nivolumab nimetatud näidustusel kategooria 1 soovitusena.
- 28. Aprill.2017 on ravim taotletud näidustusel registreeritud Euroopa Raviameti (EMA) poolt.
- ESMO ravijuhised pärinevad aastast 2010 ning on kaasajastamata.
- Praeguseks puuduvad publitseeritud andmed, mis kajastaksid nivolumab kliinilist praktikat.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Palliatiivne keemiaravi	Paklitakseel (315R)	Suurem tõenduspõhisus taksaanidest on dotsetakseelil, mida kood 315R ei sisalda
2. Palliatiivne keemiaravi	Metotreksaat	Ei sisaldu TTL koodis 315R
3. Palliatiivne keemiaravi	Tsetuksimaab	Ei sisaldu TTL koodis 315R nimetatud näidustusel

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõenduspõhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
1. ESMO	2010	Puuduvad, sest ilmumise ajaks ei ole publitseeritud ühtegi nivolumabiga seotud uuringu tulemust. Tegemist on aegunud ravijuhisega, mille kaasajastamine on plaanitud aastasse 2018	Puudub
		Metotreksaat monoterapia Dotsetakseel monoterapia, Tsetuksimab monoterapia,	Kategooria I,A Puudub Puudub
2. NCCN	2017	Peale progressiooni platinapõhise keemiaravi järel	Kategooria 1
		Dotsetakseel; paklitakseel Metotreksaat Tsetuksimab Kapetsitabiin	Kategooria 2A

		Afatiniib	
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhised võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega			
<p>Pea ja kaela piirkonna lamerakulise vähi ravi peale platinapreparaadi ebaõnnestumist on tõendanud statistiliselt olulist elulemuse kasu võrrelduna alternatiivse keemiaraviga.</p> <p>III faasi kliinilise uuringu muutus üldise elulemuse paranemise osas oli statistiliselt oluline, vähendades patsientide suremise riski 30% (HR, 0.70; 97.73% CI, 0.51 - 0.96; P=0.01).</p> <p>Taotletav teenus on võrreldes alternatiivse keemiaraviga paremini talutav ning seetõttu esineb raviga seotud raskeid kõrvaltoimeid (Grade 3 ja 4) oluliselt vähem 13.1% võrrelduna 35.1%</p> <p>Nivolumab hoiab patsiendi elukvaliteedi samaväärsena või parandab seda. Alternatiivne keemiaravi halvendas kõiki raporteeritud parameetreid statistiliselt olulisel määral.</p>			

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus	
<p>Enne ravi alustamist ja/või ravimomaduste kokkuvõttes määratud perioodidel tuleb patsientidel teostada järgmised meditsiinilised uuringud, mis ei erine praegusest kliinilisest tavapraktikast:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kliinilise keemia analüüs 2. Vere hemogramm viieosalise leukogrammiga 3. Kilpnäärme hormoonid (iga teine ravikord) <p>Nivolumab infusioon ei vaja eelnevat premedikatsiooni ning intensiivravi palatiga jälgimist. Ravim manustatakse intravenoosselt 60 minuti jooksul ilma premedikatsioonita. Infusiooniks kasutatakse süsteemisest steriilset mittepürogeenset madala valgusidumisvõimega filtrit (pooride suurus 0,2 µm kuni 1,2 µm).</p> <p>Ravi teostamise järel ei vaja patsient jälgimist. Teenus on eelistatult ambulatoorne.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Haiguse levikuulatuse selgitamine, raviplaani koostamine ja täpsete ravimidooside arvutus tulenevalt patiseendi parameetritest, analüüsides ja teostatud uuringute tulemustest. 2. Vajadusel lisaravi (näiteks valuravi) määramine. 3. Dokumenteerimine vastavalt kehtestatud korrale. 4. Ravi läbiviimine (Nivolumab - 60-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	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus pea ja kaela kasvaja ravis
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse	Teenust osutatakse eelistatult ambulatoorselt

7.3 Raviarve eriala	Raviarvet saab esitada vaid E250 onkoloog (keemiaravi ja kiiritusravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohaldatav
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Puudub vajadus täiendavaks personali väljaõppeks.	
7.6 Teenuse osutaja valmisolek	
Täiendavad kulutused teenuse osutamiseks puuduvad	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus nivolumabiga on Eestis olemas, kuid teisel näidustusel
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	Kogu Eestit hõlmavad andmed taotluse koostajal puuduvad
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Teenust on osutanud kolm vähiraviga tegelevat raviasutust.
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	237R – kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 antikehaga üks ravinädal
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ravi tulemusi nivolumabiga Eestis ei ole publitseeritud

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 üks ravikuur
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
<p>Võttes arvesse, et Eestis on umbes 300 pea ja kaela kasvaja esmasjuhtu aastas. Selekteerides nimetatud haigusgrupist välja süljenäärme ning ninaneelu kasvajakasvaja, on eeldatav patsientide arv umbes 250. Kirjanduse järgi on 90% neist lamerakulise morfoloogiaga.</p> <p>Võttes aluseks SA Põhja Eesti Regionaalhaigla ja SA Tartu Ülikooli Kliinikumi 2016 aasta kokkuvõtted tuletame teenust vajava patsientide arvu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 130 patsienti on saanud keemiaravi koodiga 315R; • Ligikaudu pooled, ehk 65 patsienti on saanud keemiaravi koos kiiritusraviga (kuratiivsel ja/või adjuvantsel eesmärgil) 	

- Seega saab aastas palliatiivset keemiaravi umbes 60 patsienti aastas
- Muu maailma statistika ning kliiniline kogemuse põhjal väidame, et ligikaudu 90% keemiaravi saavatest patsientidest saavad ravi plaatinapõhise ravimiga.
- Hinnanguliselt 30% haigetest vajavad ravi ka teises raviliinis
- Nivolumab uuringutes ei ole esindatud süljenäärme ja ninaneelu kasvajakasvaja
- Võttes arvesse nivolumab ravitoime hilisema saabumise, ei sobi raviks haiged, kelle haigus progresseerub kiiresti.

Orienteeruvaks patsientide arvuks, kes praegu võiksid teenuse taotluses märgitud tingimustel saada alternatiivset teise raviliini ravi on 15-20.

Täpsema patsientide arvu ennustamiseks puudub teenuse koostajal ülevaade.

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	20	6.5 ravikuuri	130

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Prognoosi aluseks on võetud kliinilise uuringu Checkmate 141 tulemused:

Ravi kestvus **1.9 kuud**

Progressioonivaba elulemus 2 kuud

Uuringus sai 236 patsienti ravi nivolumabiga kokku 1552 ravikuuri ehk **6.5 ravikuuri**.

Seega ei ole oodata patsientide kumulatsiooni järgnevatessse aastatesse.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

Kokkuleppeliselt on Eestis SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ainsaks multimodaalseks ravikeskuskeks, kes kordineerib pea- ja kaelapiirkonna pahaloomuliste kasvajakasvaja ravi. Kirurgiline ravi teostakse vaid Regionaalhaiglas Pea ja kaelakirurgia keskuses, kiiritus- ja/või keemiaravi teostakse kahes piirkondlikus haiglas (vt tabel 9.4.1). Mõlemal haiglal on pikaajaline kogemus ning koostöö nimetatud haigusrühma ravis.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Tervishoiuteenuseid ravijuhule ei lisandu, mis erineksid praegusest alternatiivist.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Puudub vajadus lisanduvatele teenustele.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda	Taotletav teenus asendab osaliselt teenuse 315R

olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	kasutust. Osakaalu ei ole võimalik välja tuua andmete puudumise tõttu.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Kuna alternatiivne teise raviliini valik on kord nädalas manustamisega, siis ravijuhtude lisandumist ei ole näha.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	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 isiku kohta ühel aastal.	Kaasnevad tervishoiuteenused ei erine praegusest alternatiivist
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Sellekohased andmed puuduvad. Checkmate 141 uuringus vaadeldud patsiendi poolt raporteeritud elukvaliteedi näitajad QLQ-C30 jäid nivolumab rühmas püsima või näitasid mõningast paranemist võrreldes alternatiivse raviga (keemiaravi), kus täheldati kliiniliselt olulist halvenemist nii füüsilise kui sotsiaalsete parameetrite osas.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole teada

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Nivolumab (Opdivo) ühekordne ravikuur on 3mg/kg 60-minutilise infusioonina.

Üks ml kontsentraati sisaldab 10 mg nivolumabi.

Üks 4 ml kontsentraadi viaal sisaldab 40 mg nivolumabi hind koos käibemaksuga on Eurot.

Üks 10 ml kontsentraadi viaal sisaldab 100 mg nivolumabi hind koos käibemaksuga Eurot.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Tervishoiuökonomiline analüüs ei ole taotluse koostaja pädevuses.

Kokkuleppeliselt koostab ning edastab Eesti Haigekassale ravimit puudutava kulutõhususe analüüsi ravimitootja.

Eeldame, et Eesti jaoks on tootjal võimalus pakkuda kulu- ja/või riskijagamise skeeme.

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Teenuse osutamisel ei ole reaalne eeldada patsiendilt omaosalust.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelvalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada. Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine. Ravimi nivolumab kasutamine peale haiguse progressiooni ei ole näidutatud.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei ole kohaldatav
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ohutuse seisukohalt puudub vajadus tingimuste sätestamiseks. Optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik multimodaalse paikmepõhise onkoloogilise konsiiliumi otsus.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks.</p> <p>Taotluse esitaja leiab, et nimetud teenust peaks olema võimalik osutada vaid kahel raviasutusel (SA Tartu Ülikooli Kliinikum ja SA Põhja Eesti Regionaalhaigla), sest nimetatud haiglatel on pikaajaline kogemus pea ja kaela piirkonna kasvajate multimodaalses ravis.</p> <p>Teenust saab osutada vaid eelpool toodud tõenduspõhistel kriteeriumitel, mis on vastavuses ravimi nivolumab (Opdivo) registreeritud kasutusnäidustusega.</p>	

13. Kasutatud kirjandus
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ferris, RL et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck N Engl J Med 2016; 375:1856-1867 November 10, 2016 2. Harrington KJ, et al Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(8):1104 3. V. Grégoire, J.-L. Lefebvre, L. Licitra, E. Felip Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): vi184-vi186

4. Head and Neck NCCN Clinical Practice Guidelines V2.2017-May 8, 2017. www.nccn.org
5. Michael DeRosa et al Analyses of Healthcare Resource Utilization in CheckMate 141, a Phase 3 Study of Nivolumab Versus Investigator's Choice in Patients With Recurrent or Metastatic Platinum-Refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck; Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 22nd Annual International Meeting
6. Meena Venkatachalam Estimated Costs of Treatment-Related Adverse Events for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the CheckMate 141 Trial Presented at the European Society for Medical Oncology 42nd Congress; September 8–12, 2017; Madrid, Spain
7. Lisa Licitra et al. Nivolumab vs Investigator's Choice in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Treatment Effect on Clinical Outcomes by Best Overall Response in CheckMate 141; Presented at the European Society for Medical Oncology 42nd Congress; September 8–12, 2017; Madrid, Spain
8. Francois-Emery Cotte et al. Treatment and Outcomes in Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Chart Review Study in France Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 22nd Annual International Meeting
- 9.

Taotluse esitamise kuupäev	30.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Kadri Putnik <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	