

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	„Söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantravi nivolumabiga, 4-nädalane ravi”
Taotluse number	1594
Kuupäev	september 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Swixx Biopharma OÜ on esitatud uue ravimiteenuse taotluse, mille eesmärgiks on lisada nivolumab (Opdivo) Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi (edaspidi „EC“, *esophageal cancer*, RHK-10 C15 ja C16.0) adjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel esineb jääkhaigus pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioterapiat. EC on üks kõige agressiivsemaid vähivorme, mis sageli diagnoositakse kaugelarenenud staadiumites, kuid ligikaudu üks kolmandik patsiente lokaalselt levinud staadiumis.^{1,2} Käesolev taotlus käsitleb lokaalselt levinud EC ravi. Eestis haigestub söögitoru pahaloomulistesse kasvajatesse keskmiselt 89 isikut aastas (2016-2020 aastate keskmine).³ Enamasti haigestutakse söögitoruvähki pärast 50. eluaastat ning ca 79% patsientidest on meessoost. Mägi jt analüüs Vähiregistri andmetest leidis, et 31% patsiente Eestis diagnoositakse lokaalselt levinud staadiumis ehk lümfisõlmede või naaberelundite haaratusega. Söögitoruvähi ühe ja viie aasta suhteline elulemus Eestis aastatel 2012- 2016 oli vastavalt 33% ja 9%.¹ Kemoradioterapia ja resektsiooni läbinud EC-ga patsientidel kasutatakse staadiumi määramiseks AJCC poolt väljatöötatud post-neoadjuvant staadium süsteemi (ypTNM), mis võtab arvesse neoadjuvantsete interventsioonide kasutust. ypTNM ei sõltu histoloogilisest klassifikatsioonist (lamerakuline kartsinoom või adenokartsinoom).⁴ Lokaalselt levinud EC soovituslik ravi on neoadjuvantne kemoradioterapia (CRT), kuid meditsiinilise eksperdi hinnangul adenokartsinoomidega patsientidel võib kaaluda perioperatiivse ravina keemiaravi, millele järgneb resektsioon.⁵ Operatsiooni edukust hinnatakse patoloogilise täieliku ravivastuse (pCR) määra järgi, mis on määratletud patsientide protsendina, kellel on täielik kasvaja regressioon nii resekteeritud söögitorus kui ka lümfisõlmede proovides (ypT0N0).⁶ Uuringud on näidanud, et pCR saavutatakse ainult 19–29% patsientidel, mis tähendab, et ligikaudu 75% (71–81%) patsientidel on resektsiooni järgselt patoloogiline jääkhaigus. pCR-i mittesaavutanud patsientide prognoos on halb: 42% patsientidest esineb retsidiiv, võrreldes ainult 17%-ga pCR-i saavutanute hulgas. Ilma pCR-ita patsientide 5 aasta elulemusmäär on 17– 41%.⁷

1.2. Taotletav teenus

Nivolumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha ning on uus ravivõimalus lokaalselt kaugelarenenud EC adjuvantraviks pärast neoadjuvantset kemoradioterapiat ja resektsiooni. SPC järgi on ravimi monoterapia näidustatud söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel esineb jääkhaigus pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioterapiat. Soovitav annus on 240 mg iga 2 nädala järel 30 minuti jooksul või 480 mg iga 4 nädala järel 30 minuti jooksul esimese 16 nädala

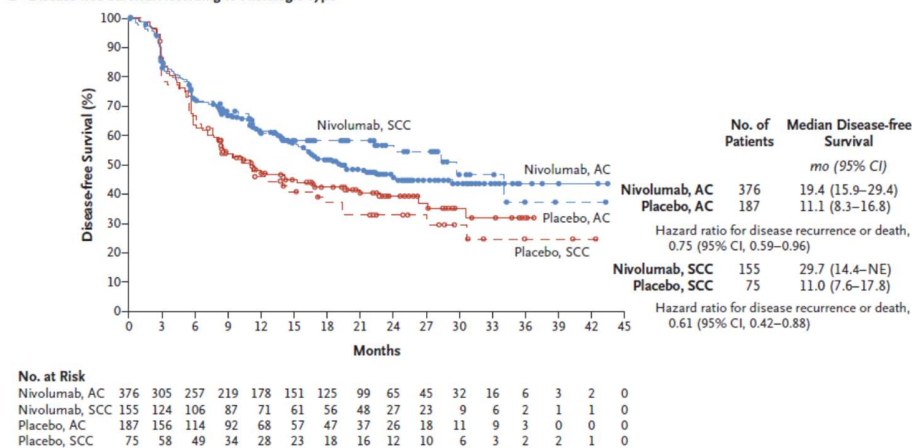
vältel, millele järgneb 480 mg iga 4 nädala järel 30 minuti jooksul. SPC toob ka välja, et adjuvantravina kasutamisel on OPDIVO'ga ravi maksimaalne kestus 12 kuud.⁸

Adjuvantse nivolumabi efektiivsust ja ohutust söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi ravis on uuritud CheckMate 577 3. faasi mitmekeskuselises randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kes olid saanud kemoradioterapiat, millele järgnes kartsinoomi täielik kirurgiline resektsioon 16 nädala jooksul enne randomiseerimist, ning kellel esines uurija kinnitatud jääkhaigus ning vähemalt ypN1 või ypT1 (ypTNM). Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2 , kes ei saanud enne operatsiooni samaaegset kemoradioterapiat, kellel esines IV staadiumi resetseeritav haigus, aktiivne autoimmuunhaigus või süsteemset immunosupressiooni vajavad haigusseisundid. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest. Patsiendid (n=794) randomiseeriti vahekorras 2:1 saama kas nivolumabi (n=532) või platseebot (n=262). Algnäitajad olid kahe rühma vahel sarnased. Adenokartsinoomi (AC) esines nivolumabi rühmas 376 patsiendil ja lamerakk kartsinoomi (SCC) 155 patsiendil, platseeborühmas vastavalt 187 ja 75 patsiendil.⁹

Nivolumabi manustati intravenoosselt 240 mg 30 minuti jooksul iga 2 nädala järel 16 nädala vältel, millele järgnes 480 mg infusioon 30 minuti jooksul iga 4 nädala järel alates 17. nädalast. Sama annustamisskeemi järgi manustati ka platseebot. Ravi jätkati kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või kokku kuni 1 aasta. Uuring ei ole lõppenud. Esmase vaheanalüüsi tulemuste mediaanne jälgimisaeg (seisuga mai 2020) oli 24,4 kuud. Lõplik üldise elulemuse analüüs (OS) on planeeritud siis, kui on aset leidnud 460 OS sündmust. Esmase vaheanalüüsi ajaks esines 30 surma. Taotleja ei ole esitanud uuemaid andmeid.⁹

Uurija hinnatud haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS), mida määratleti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi või mis tahes põhjusel surma kuupäevani, ükskõik kumb saabus esimesena. DFS-i mediaan oli nivolumabi puhul **22,4 kuud** (95% CI: 16,62; 34,00) ja platseebot puhul **11,0 kuud** (95% CI: 8,34; 14,32); HR 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), $p < 0,001$). DFS kasu nivolumabiga ilmnis sõltumata kasvaja histoloogilisest alatüübist, kuigi mõningal määral on lamerakulise kartsinoomi puhul tulemused paremad.⁹

B Disease-free Survival According to Histologic Type



Esmase vaheanalüüsi teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid kaugmetastaaside-vaba elulemus ja patsientide raporteeritud tulemused FACT-E (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal*) ja EQ-5D-3L (*European Quality of Life – 5 Dimensions questionnaire*) küsimustike järgi. Mediaanne kaugmetastaaside-vaba elulemus oli nivolumabi rühmas 28,3 kuud (95% CI 21,3; mittehinnatav) ja platseebo rühmas 17,6 kuud (95% CI 12,5; 25,4) (HR 0,74; 95% CI 0,60; 0,92). Nii nivolumabi kui ka platseebo rühmades täheldati mitmel ajahetkel kliiniliselt olulist paranemist EQ-5D-3L visuaalse analoogi skaalal. FACT-E üldskooris ega EQ-5D-3L kasulikkuse (*utility*) indeksis ei esinenud kliiniliselt olulist paranemist.⁹

Nivolumabi ohutusprofiil on teenuse kasutamise Eesti spetsialistidele teada. Kliinilises uuringus täheldati tõsisemaid kõrvaltoimeid 8% patsientidel nivolumabi rühmas ja 3% patsientidel platseeborühmas. Kõige sagedasemad mis tahes raskusastmega kõrvalnähud, mida peeti uuringuraviga seotuks, olid väsimus, kõhulahtisus, sügelus ja lööve nivolumabi saanud patsientidel ning kõhulahtisus ja väsimus platseebot saanud patsientidel. Nivolumabi monoterapia ajal on täheldatud just immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid.⁹

Meditiiniline ekspert on välja toonud Yan Lin et. al 2023 aastal avaldanud CheckMate577 alagrupi analüüsil baseeruva ülevaate, milles kritiseeritakse uuringu võrdlusrühma (platseebo) kehva tulemust võrreldes teiste varasemalt publitseeritud söögitoruvähi neoadjuvantsete kemoradiatsiooni uuringutega, millele on järgnenud kirurgia, kuid mitte adjuvantset süsteemset ravi. Põhjuseks on välja toodud puudujääke nii CRT kui kirurgia kvaliteedikontrollis. Siinkohal soovivad uuringu autorid oodata ära pikemaajalise jälgimise ja üldelulemuse tulemused, et hinnata raviskeemi mõju ja tulemuslikkust võrreldes senise standardjälgimisega. Lisaks tuuakse välja, et selgelt eristub raporteeritud tulemustest ypN+ alagrupp, kes saavad selgelt ravist enim kasu.¹⁰

1.3. Alternatiiv ja järgnev ravi

Alternatiivravi resektsiooni järgselt puudub. Retsidiivi tekkimisel saab kasutada teenuskoodi 323R - Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur. Meditsiinilise eksperdi hinnangul võib AC-ga patsientidel kaaluda algusest peale teist ravipraktikat - perioperatiivne keemiaravi (ilma kemoradiatsioonita) ja operatsioon keemiaravi tsüklite 4 ja 5 vahel. PBAC hinnangus oli välja toodud ESOPEC 3.faasi kliiniline uuring, milles võrreldi adenokartsinoomiga EC patsientidel CRT ja keemiaravi. Ning leiti, et keemiaravi näitas patsientidel üldelulemuses paremaid tulemusi.¹¹

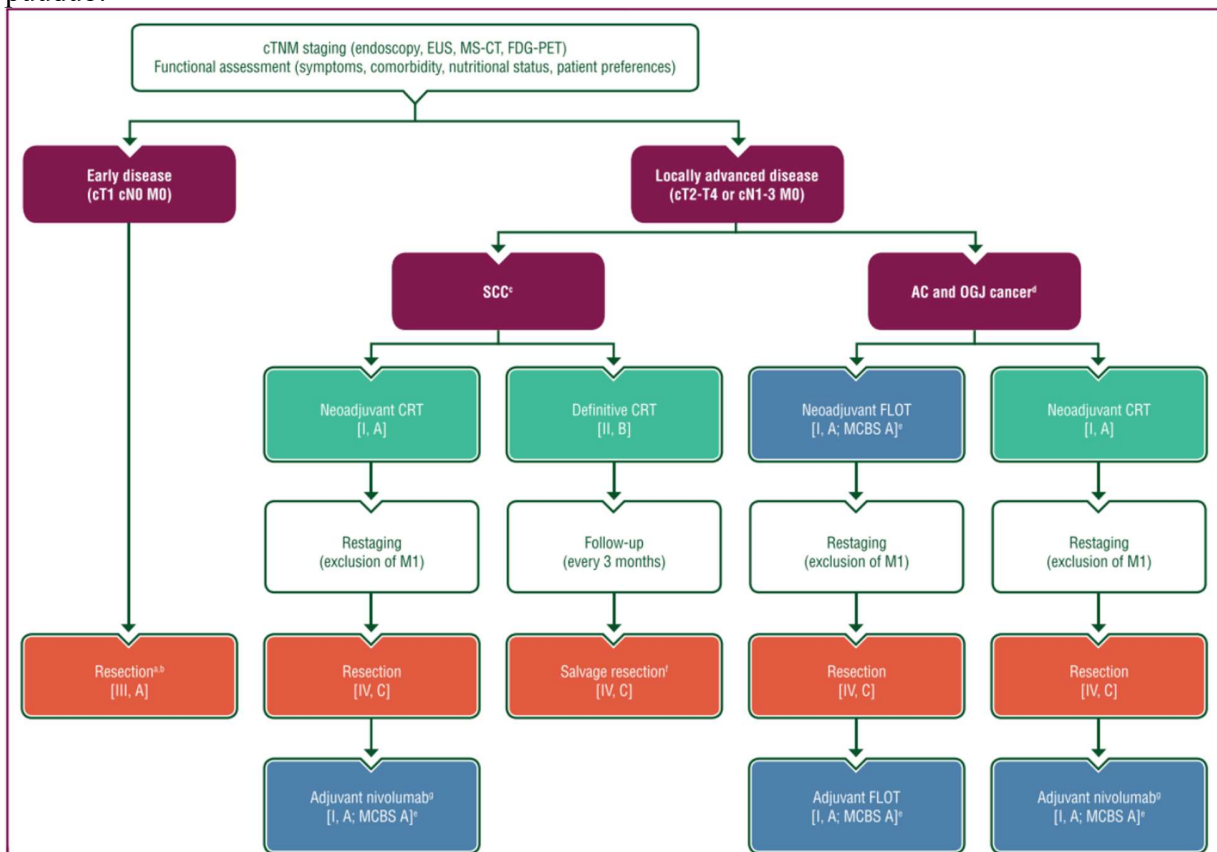
Meditiiniline ekspert on välja toonud ka Daniel Park et. al ülevaate artikli, milles on kirjeldatud kiiritusravi ja/või CRT ning immuunravi võimalikke positiivseid interaktsioone sh vähivastase mõju potentseerimist üldiselt ja söögitoruvähi näitel. Artikkel annab ka hea ülevaate käimasolevatest II-III-IVA faasi uuringutest, mis sisaldavad immuunraviga kombinatsioone söögitoruvähi raviks neoadjuvantselt. Nimelt on andmeid, et ka selline lähenemine (immuunravi varasemas, operatsiooni eelses etapis kasutamine) võib anda senisest standardist (neoadjuvantne kemoradiatsioon → operatsioon → jälgimine) paremaid tulemusi.¹² Hetkel kinnitavad andmeid puuduvad.

Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus on ka teenuskood 411R - Söögitoruvähi ravi nivolumabiga kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga,

kahenädalane ravikuur. Teenust rahastatakse aga mitteresetseeritava kauglearenenud, retsiveerunud või metastaatilise lamerakulise söögitoru kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat. Sellisel juhul oleks lamerakulise kartsinoomiga patsientidel võimalik järgnev ravi 411R-ga, kui haigus on retsiveerunud. PBAC (Austraalia) eksperdid leidsid, seniks kuni ei ole kahte immuunravi efektiivsust ja kulutõhusust tõestavaid andmeid, peaks patsientidele võimaldama ühte immuunravi. Taotleja hinnangul võiks oodata vähemalt kuus kuud ning siis kasutada uuesti.¹³

Ravijuhised

ESMO (2022)⁵ - Patsiendid, kellel on söögitoru lamerakuline kartsinoom või adenokartsinoom, sealhulgas söögitoru ühenduskoha vähk, kes on läbinud neoadjuvantse kemoradioteraapia ja kellel on resektsiooniproovis patoloogilise jääkhaiguse tunnused ($\geq ypT1$ ja/või $\geq ypN1$), tuleb ravida adjuvantse nivolumabiga (soovitus I,A). Pärast keemiaravi kasutamist nivolumabile soovitus puudub.



NCCN (2023)¹⁴ - Adjuvantne nivolumab on soovitatud söögitoru ja söögitoru ühenduskoha lamerakulise kartsinoomi või adenokartsinoomi raviks kemoradioteraapia ja R0 resektsiooni järgselt kui patsient on ypT positiivne ja/või N positiivne (kategooria 1). Alteratiivne soovitus on jälgimine.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravim	Pakendi suurus	Hulgimüügi ostuhind	Kulu Tervisekassale	1 mg hind
Opdivo	240 mg 24 ml N1	■€	■€	■€

Nivolumabi adjuvantravina manustatakse maksimaalselt 1 aasta, sellisel juhul oleks **ravimikulu Tervisekassale 1 patsiendi kohta aastas ■€**. Kliinilises uuringus oli mediaan ravikestvus 10,1 kuud, sellisel juhul oleks kulu ■€.

Nivolumabi manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul ehk lisandub onkoloogi vastuvõtt (teenus 3004) 25,87€ (■) lisaks lisanduksid ka teised haigusstaadiumi-spetsiifilised seirekulud (nt kompuutertomograafia 7978 - 91,02€; hemogramm 66201 - 4,54€ jne).

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

PBAC (Austraalia)¹³: PBAC ei soovitanud adjuvantset nivolumabi kasutamist resektsiooni järgsetel jääkhaigusega EC patsientidel. Hindajad tõid välja erinevaid kitsaskohti majandusanalüüsis. Adekvaatseks peeti 15-20 aastast ajahorisont 25 aasta asemel. Taotleja eeldas, et ravi saanud patsientide suremusrisk pärast 5 aastat on võrdväärne üldpopulatsiooniga, kuid ESC pidas seda vägagi ebakindlaks, sest patsientidel võivad tekkida erinevad ravijärgsed tüsistused. Esitatud majandusanalüüsi peamiseks piiranguks peeti võrdlevate üldelulemuse andmete puudumist. Lisaks pidas ESC ka Hollandi IKNL reaalajaandmetega retsidiivijärgset elulemuse ekstrapoleerimist ebakindlaks ning see võis ülehinnata nivolumabi täiendavat OS kasu. Baasstsenaariumi (25-aastase ajahorisondiga) võidetud QALY oli 1,463 aastat, 15-aastase ajahorisondiga 1,128 aastat ja 20-aastase ajahorisondiga 1,333 aastat (PBAC mudelis kasutati DFS ekstrapoleerimise asemel TTR ehk aega haiguse taastekkimiseni). PBAC hinnangul oli õige pidada adjuvantravi kulutõhusaks määraks 30 000\$/QALY (18 185€/QALY).

NICE (Inglismaa)¹⁵: Nivolumabi kasutamist soovitati EC adjuvantraviks eeldusel, et sõlmitakse hinnakokkulepe. Baasstsenaariumis kasutati aega paranemiseni 3 aastat, kuid ERG hinnangul peaks kasutama 5 aastat. Majandusanalüüsi ICER väärtus jäi 20 000€/QALY (23 726€/QALY) piirmäära sisse ning nivolumabi peeti kulutõhusaks.

CADTH (Kanada)¹⁶: Üldiselt soovitati nivolumabi EC adjuvantravis kasutamist. Baasstsenaariumi ICER väärtus oli 79 241\$/QALY, kuid CADTH pidas kulutõhusaks määraks 50 000\$/QALY (45 000€/QALY) ning soovis tootjalt vähemalt 36% hinnalangust. Mudelis kasutati aega paranemiseni 5 aastat, nivolumabi DFS ekstrapoleerimiseks *spline odds 2-knot* mudelit ning järgneva ravireana kasutati kemoteraapiat.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud majandusanalüüsi hindamaks OPDIVO (nivolumab) monoterapia kulutõhusust EC adjuvantravis täiskasvanud patsientidel. Tegemist oli Markovi simulatsiooniga, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: retsidiivi-eelne (RE), retsidiivi-järgne (RJ) ja surm (D). Mudelis alustavad patsiendid ravi RE seisundis. Elus patsiendid, kellel esineb retsidiiv, jätkavad RJ staadiumis ja võivad saada järgnevat ravi. Mudelis kasutatud järgnev ravi oli ainult kemoteraapia (teenus 323R). Tervisekassa hinnangul võiks tegelikult platseebogrupid (SCC patsientidel) kasutada ka 411R teenust, kuna seda rahastatakse mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiiveerunud või metastaatilise lamerakulise söögitoru kartsinoomi esimese rea raviks. Ehk kui patsiendid retsidiiveeruvad võiksid nad saada kasutada

411R teenust, mis võiks ICER-i tulemust mõningal määral vähendada. Taotleja hinnangul on tegemist kahe erineva patsiendirühmaga.

Mudeli populatsioon põhineb CheckMate 577 populatsioonil. Patsientide mediaan vanus oli 60,5 aastat ning baasjuhtumianalüüsis kasutati 30-aastast ajahorisonti. Kulused ja terviseiga seotud tulemusi diskonteeritakse 5% määraga. Tervisekassa ajakohastas mudelis kasutatud tervishoiuteenuste hinnad.

Interventsioonraviks on nivolumab (kuni üks aasta) ja võrdlusena rakendati aktiivset jälgimist (BSC). Mudeli peamised efektiivsussisendid on haigusevaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) ja aeg ravi katkestamiseni (TTD). Mudelisse oli arvesse võetud ka ohutussisendid ning nendega kaasnev kulu ja elukvaliteedi langus. DFS ekstrapolatsiooniks kasutati nivolumabi grupis spline odds 2-knot ja BSC grupis spline odds 1-knot mudelit (samad ka Kanada majandusanalüüsis). Retsidiivijärgse elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutati andmeid Hollandi IKNL nn reaalelu registrist. Üleminek retsidiivi-järgselt surmastaadiumisse oli ravist sõltumatu. Tervisekassale edastatud analüüsis kasutati aega paranemiseni 3 aastat. Tervisekassa hinnangul peaks sarnaselt teiste riikide majandusanalüüsiga kasutama ka Eestis 5 aastat ning sarnaselt Austraaliale 15 – või 20 – aastast ajahorisonti.

Baasstsenaariumi analüüsi tulemused olid 30-aastase ajahorisondiga järgmised: nivolumabi rühmas võideti ■ kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes BSC võidetud ■ QALY-ga (lisandus ■ QALY); nivolumabi rühmas oli võidetud eluaastaid (LY) ■ ning BSC rühmas ■ (lisandus ■ LY); täiendkulu tõhususe määr saavutati ■ eurot QALY kohta.

Tervisekassa kohandatud analüüsi tulemused olid järgmised:

- 15 – aastane ajahorisont: nivolumabi rühmas saavutati ■ QALY vs BSC ■ QALY (lisandus QALY ■ aastat), nivolumabi rühmas saavutati ■ LY vs BSC ■ LY (lisandus ■ LY), täiendkulu tõhususe määr (ICER) ■ €/QALY
- 20 – aastane ajahorisont: nivolumabi rühmas saavutati ■ QALY vs BSC ■ QALY (lisandus QALY ■ aastat), nivolumabi rühmas saavutati ■ LY vs BSC ■ LY (lisandus ■ LY), täiendkulu tõhususe määr (ICER) ■ €/QALY.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on koos Eesti ekspertidega prognoosinud, et patoloogilise jääkhaigusega pärast resektsiooni on Eestis 7-8 patsienti igal aastal. Tervisekassa esitab prognoosi eeldusel, et teenust kasutatakse maksimaalselt (taotleja on hinnanud, et esimesel aastal kasutaks patsiendid 6 korda ja järgmistel aastatel 11 korda ühe isiku kohta).

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta	Ravimi kulu Tervisekassale kokku
1. aasta	7-8	13 (17)	■
2. aasta	8	13 (17)	■
3. aasta	8	13 (17)	■
4. aasta	8	13 (17)	■

Nelja aasta peale kokku oleks ravimikulu Tervisekassale ■ €.

Nivolumabi manustatakse kas iga 2 nädala järel (240 mg annus) või iga 4 nädala järel (480 mg annus). Kui arvestada teenust 4-nädalase ravikuurina, siis saaksid onkoloogid teenust raviarvetele

kodeerida maksimaalselt 13 korda (kui ravi alustatakse kliinilise uuringu järgi, peaks 17 nädalani kodeerima 0,5 korda iga 2 nädala tagant või iga 4 nädala tagant 1 korra).

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär – ja liigkasutamine ei ole tõenäolised, kuna nivolumabi kasutatakse meditsiinipersonali järelevalve all. Adjuvantse nivolumabi ravi kestvus on 1 aasta; ravi tuleb lõpetada ka haiguse progressiooni või vastuvõetamatute kõrvaltoimete korral.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks. Ravi teostamise tingimusteks on:

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

Nivolumab adjuvantse ravi maksimaalseks kestuseks on 1 aasta või kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkimisel.

Täiendav tingimus tuleb luua seoses 411R kasutamisega.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus
Teenuse nimetus	„Söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantravi nivolumabiga, 4-nädalane ravi”
Ettepaneku esitaja	Swixx Biopharma OÜ
Teenuse alternatiivid	Alternatiiv puudub
Kulutõhusus	20-aastane ajahorisont: lisanduv QALY ■ aastat, LY ■ aastat, ICER ■€/QALY 15-aastane ajahorisont: QALY ■ aastat, LY ■ aastat, ICER ■€/QALY
Omaosalus	Ei kohaldu
Vajadus	Igal aastal 7-8 patsienti
Teenuse piirhind	■€ → 1mg = ■€
Kohaldamise tingimused	Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks. Ravi teostamise tingimusteks on: <ul style="list-style-type: none"> • Söögitoruvähk või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähk; • Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1; • Patsiendil esineb jääkhaigus ning vähemalt ypN1 või ypT1 pärast kemoradioterapiat ja täielikku kirurgilist reseksiooni. Nivolumab adjuvantse ravi maksimaalseks kestuseks on 1 aasta või kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkimisel.
Muudatusest tulenev lisakulu	Igal aastal ravimikulu ■€, kokku nelja aasta peale ■€.

ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Swixx Biopharma OÜ esitatud uue ravimiteenuse taotluse, mille eesmärgiks on lisada nivolumab (Opdivo) Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel esineb jääkhaigus pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioterapiat. Adjuvantse nivolumabi ohutust ja efektiivsust söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi ravis on uuritud CheckMate 577 3. faasi mitmekeskuselises randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus. Uuringu tulemusnäitajad näitasid head efektiivsust, kuid puuduvad üldelulemuse andmed. Tervisekassa kohandatud majandusanalüüsi tulemused näitasid ICER/QALY tulemusel vahemikus 1000–1500 €/QALY.

6. Kasutatud allikad

- ¹ M. Mägi, P. Härmaorg, L. Kullamaa, O. Nõmm, ja K. Innos, „Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019“. Tervise Arengu Instituut, 2022.
- ² E. O. Then et al., „Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis“, *World J. Oncol.*, kd 11, nr 2, lk 55–64, apr 2020, doi: 10.14740/wjon1254.
- ³ Tervise Arengu Instituut, „PK10: Pahaloolumuliste kasvaja esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. PxWeb“. Vaadatud: 13. detsember 2022. [Online]. Available at: [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04Pahaloolumulise dKasvaja/PK10.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04Pahaloolumulise%20Kasvaja/PK10.px/)
- ⁴ T. W. Rice, D. T. Patil, ja E. H. Blackstone, „8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice“, *Ann. Cardiothorac. Surg.*, kd 6, nr 2, lk 119–130, märts 2017, doi: 10.21037/acs.2017.03.14.
- ⁵ R. Obermannová et al., „Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up“, *Ann. Oncol.*, kd 33, nr 10, lk 992–1004, okt 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.
- ⁶ Y.-K. Chao, H.-S. Chen, B.-Y. Wang, P.-K. Hsu, C.-C. Liu, ja S.-C. Wu, „Factors associated with survival in patients with oesophageal cancer who achieve pathological complete response after chemoradiotherapy: a nationwide population-based study“, *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, kd 51, nr 1, lk 155–159, jaan 2017, doi: 10.1093/ejcts/ezw246.
- ⁷ S. Blum, D. Lee, D. Gillis, D. F. McEniery, S. Reddel, ja P. McCombe, „Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients“, *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.*, kd 22, nr 7, lk 1164–1169, juuli 2015, doi: 10.1016/j.jocn.2015.01.022.
- ⁸ „OPDIVO (nivolumab) - Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-productinformation_et.pdf
- ⁹ R. J. Kelly et al., „Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer“, *N. Engl. J. Med.*, kd 384, nr 13, lk 1191–1203, apr 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2032125.
- ¹⁰ Lin Y, Liang H-W, Liu Y and Pan X-B (2023) Nivolumab adjuvant therapy for esophageal cancer: a review based on subgroup analysis of CheckMate 577 trial. *Front. Immunol.* 14:1264912. doi: 10.3389/fimmu.2023.1264912
- ¹¹ Hoepfner J, Lordick et.al (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer.* 2016 Jul 19;16:503. doi: 10.1186/s12885-016-2564-y. PMID: 27435280; PMCID: PMC4952147.
- ¹² Park D, Jeon WJ, Yang C, Castillo DR. Advancing Esophageal Cancer Treatment: Immunotherapy in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Cancers (Basel).* 2024 Jan 11;16(2):318. doi: 10.3390/cancers16020318. PMID: 38254805; PMCID: PMC10813716.
- ¹³ PBAC: Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting, NIVOLUMAB, Opdivo® Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd.
- ¹⁴ NCCN, „NCCN Guidelines Version 3.2023. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers“. [Online]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
- ¹⁵ NICE, „Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer“. Vaadatud: 5. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta746/history>
- ¹⁶ CADTH Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo): <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0253%20Opdivo%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf>