

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS)
Postiaadress	Vallikraavi 10, 51003 Tartu
Telefoni- ja faksinumber	+372 7319821
E-posti aadress	onkoloogia@gmail.com
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Jana Jaal, MD, PhD (meditsiin) radio- ja onkoterapia osakond Hematoloogia-onkoloogia kliinik Tartu Ülikool SA Tartu Ülikooli Kliinikum Vallikraavi 10 51003 Tartu Telefon: 731 9821 E-post: Jana.Jaal@kliinikum.ee

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur kood 309R
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	309R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Afatiniib (GIOTRIF) monoterapiana epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveeruvate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk - kopsuvähiga (NSCLC) EGFR TKI-naaiivsete täiskasvanud patsientide I valiku raviks.
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

	<input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhisisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest vähkidest nii Euroopa Liidus (EL), kui ka terves maailmas. Oma esinemissageduselt jääb Euroopa meestel ja naistel esinev kopsuvähk kolorektaalvähi (13,6%) ning rinnavähi (13,1% esmasjuhtudest) järel kolmandale kohale (12,2%).¹ Eestis jääb kopsuvähk esmasjuhtude arvu poolest esnäärmevähi (12,2% juhtudest), nahavähi (v.a. melanoom; 11,8%) ning käär- ja pärasoolevähi (10,9%) järel neljandale kohale (9,9%).²

Kopsuvähi ravitulemused on kogu maailmas halvimald. EL-s on kõige rohkem vähisurmasid seotud kopsuvähiga (19,9%), millele järgnevad omakorda kolorektaalvähi (12,3%), rinnavähk (7,5%) ning maovähk (6,8%).¹ Eelnevat arvestades on äärmiselt oluline parandada kopsuvähi ravitulemusi nii esimese kui ka teise valiku ravis.

Üle 50% kopsuvähi juhtudest diagnoositakse kaugelearenenud (metastaseerunud) staadiumis, mistõttu suur osa haigeid vajab medikamentooset vähiravi. Eelnevad juhuslikustatud 3-faasi uuringud on näidanud, et patsiendid, kelle kasvajakoes esineb epidermaalse kasvufaktori retseptori (*epidermal growth factor receptor, EGFR*) mutatsioon (EGFRmut), saavad võrreldes keemiaraviga parema raviefekti EGFR türosiinkinaasi inhibiitoritega (erlotiniib, gefitiniib).³⁻⁷

EGFR mutatsioone esineb ligikaudu 10-26% mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidest.⁸ EGFR mutatsioonid esinevad EGFR geeni türosiinkinaasi domeenis, kusjuures ligikaudu 90% juhtudest esineb kas 19 eksoni deletsioon või 21 eksoni L858R punktmutatsioon.⁹⁻¹¹

Käesolevaga taotleme uue näidustuse/raviskeemi lisamist kopsukasvajate kemoterapiakuuri teenuskoodile (kood 309R):

Afatiniib (GIOTRIF) monoterapiana epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveerivate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerak - kopsuvähiga (NSCLC) EGFR TKI-naiivsete täiskasvanud patsientide I valiku raviks.

Taotluse aluseks on kaks juhuslikustatud 3-faasi uuringut (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) ning nende ühine üldise elulemuse analüüs. Üldine elulemus oli mõlemas uuringus eelnevalt planeeritud teisene tulemusnäitaja.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

LUX-Lung 3¹² on 3-faasi uuring, mis võrdleb afatiniibi tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooniga varem keemiaravi mittesaanud patsientidel, kellel on lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline EGFR muteerunud mitteväikerakuline kopsuvähk (adenokartsinoom). Uuringu käigus testiti 1269 patsienti, kellest 345-l avastati EGFRmut. EGFRmut patsiendid stratifitseeriti mutatsiooni tüübi (19 deletsioon, L858R või muu) alusel ning randomiseeriti (2:1) kas afatiniibi (40 mg päevas) või keemiaravi gruppi (75mg/m² tsisplatiini ja 500mg/m² pemetrekseedi, kuni 6 21-päevast ravikuuri). Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (*progressioon free survival, PFS*) ning teisesteks tulemusnäitajateks olid ravivastus, üldine elulemus, kõrvaltoimed ning patsientide raporteeritud ravitulemused (*patient reported outcomes PROs*).

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli afatiniibi grupis 11,1 kuud ning keemiaravi grupis 6,9 kuud (riskimäär 0,58; 95% usaldusvahemik 0,43-0,78, p=0,001). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 19 deletsiooniga ja L858R punktmutatsiooniga EGFRmut patsientidel (n=308) 13,6 kuud afatiniibi grupis ning keemiaravi grupis 6,9 kuud (riskimäär 0,47; 95% usaldusvahemik 0,34-0,65, p=0,001). Kõige sagedasemateks afatiniibi kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus, nahalööve/akne ja stomatiit ning keemiaravi kõrvaltoimeteks iiveldus, väsimus ja vähenenud söögiisu. Patsientide raporteeritud ravitulemused olid paremad afatiniibi grupis, kus patsiendid kirjeldasid paremat kontrolli kõha, hingelduse ja valu osas.

LUX-Lung 6 on 3-faasi uuring, mis võrdleb afatiniibi tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooniga varem keemiaravi mittesaanud patsientidel, kellel on lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline EGFR muteerunud mitteväikerakuline kopsuvähk. Uuringu käigus testiti 910 patsienti, kellest 364-l avastati EGFRmut. EGFRmut patsiendid stratifitseeriti mutatsiooni tüübi (19 deletsioon, L858R või muu) alusel ning randomiseeriti (2:1) kas afatiniibi (40 mg päevas) või keemiaravi gruppi (75mg/m² tsisplatiini 1. päeval ning 1000mg/m² gemtsitabiini 1. ja 8. päeval, kuni 6 21-päevast ravikuuri). Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (*progressioon free survival, PFS*) ning teisesteks tulemusnäitajateks olid ravivastus, üldine elulemus, kõrvaltoimed ning patsientide raporteeritud ravitulemused (*patient reported outcomes PROs*).

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli afatiniibi grupis 11,0 kuud ning keemiaravi grupis 5,6 kuud (riskimäär 0,28; 95% usaldusvahemik 0,20-0,39, p<0,0001). Kõige sagedasemateks afatiniibi kõrvaltoimeteks (raskusastmega 3 ja 4) olid nahalööve/akne (14,6%), kõhulahtisus (5,4%) ja stomatiit või mukosiit (5,4%) ning keemiaravi kõrvaltoimeteks neutropeenia (26,5%), iiveldus (19,5%) ja leukopeenia (15%). Ravist tingitud tõsised kõrvaltoimed esinesid 15-1 patsiendil afatiniibi grupis (6,3%) ning 9-1 patsiendil keemiaravi grupis (8,0%).

LUX-Lung 3 ja 6¹³

LUX-Lung 3 (LL3) ja LUX-Lung 6 (LL6) on 3-faasi uuringud, mis võrdlevad afatiniibi keemiaraviga varem keemiaravi mittesaanud patsientidel, kellel on lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline EGFR muteerunud mitteväikerakuline kopsuvähk (adenokartsinoom). EGFRmut patsiendid (LL3=345, LL6=364) stratifitseeriti mutatsiooni tüübi (19 deletsioon, L858R või muu) alusel ning randomiseeriti (2:1) kas afatiniibi või keemiaravi gruppi (tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioon või tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioon). Eelnevalt planeeritud üldise elulemuse ja subgrupi analüüs planeeriti ravikavatsusega populatsioonis pärast 209 (LL3) ja 237 (LL6) sündmust.

Jälgimisperioodi mediaan oli LL3 uuringus 41 ja LL6 uuringus 33 kuud. Analüüsi hetkel oli LL3 uuringu 345-st patsiendist surnud 213 (62%) ning LL6 uuringu 264-st patsiendist 246 (68%). Mõlemas uuringus (LL3 ja LL6) oli võrreldes keemiaraviga piiripealse statistilise olulisusega üldise elulemuse paranemine patsientide grupis, kes said esimese valikuna afatiniibi ning seda nii kogu uuringugrupis kui ka sagedamini esinevate EGFR mutatsioonide korral (19 deletsioon, Del19; L858R). Erinevate EGFRmut osas ilmnes oluline üldise elulemuse pikenemine Del19 EGFRmut patsientidel. LL3 uuringus oli üldise elulemuse mediaan Del19 EGFRmut patsientidel afatiniibi grupis 33,3 kuud ning keemiaravi grupis 21,1 kuud (riskimäär 0,54; 95% usaldusvahemik 0,36-0,79, p=0,0015). LL6 uuringus oli üldise elulemuse mediaan Del19 EGFRmut patsientidel afatiniibi grupis 31,4 kuud ning keemiaravi grupis 18,4 kuud

(riskimäär 0,64; 95% usaldusvahemik 0,44-0,94, p=0,023). Kombineeritud analüüsis (LL3+LL6) oli üldise elulemuse mediaan sagedamini esinevate EGFRmut (Del19 ja L858R) patsientidel afatiniibi grupis 27,3 kuud ning keemiaravi grupis 24,3 kuud (riskimäär 0,81; 95% usaldusvahemik 0,66-0,99, p=0,037), riskimäärad olid Del19 ja L858R alagruppides vastavalt 0,59 (0,45-0,77, p=0,0001) ning 1,25 (0,92-1,71, p=0,16).

LL3 uuringus olid afatiniibi sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks (raskusastmega 3 ja 4) nahalööve/akne (16,2%), kõhulahtisus (14,4%) ja paronühia (11,4%) ning keemiaravi kõrvaltoimeteks neutropeenia (18,0%), väsimus (12,6%) ja leukopeenia (8,1%). Ravist tingitud tõsised kõrvaltoimed esinesid 33-l patsiendil afatiniibi grupis (14,4%) ning 16-l patsiendil keemiaravi grupis (14,4%). LL6 uuringus olid afatiniibi sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks (raskusastmega 3 ja 4) nahalööve/akne (14,6%), kõhulahtisus (5,4%) ja stomatiit/mukosiit (5,4%) ning keemiaravi kõrvaltoimeteks neutropeenia (26,5%), iiveldus/oksendamine (19,5%) ja leukopeenia (15,0%). Ravist tingitud tõsised kõrvaltoimed esinesid 15-l patsiendil afatiniibi grupis (6,3%) ning 9-l patsiendil keemiaravi grupis (8,0%).

LL3 ja LL6 uuringud näitasid sõltumatult, et võrreldes keemiaraviga pikeneb üldine elulemus afatiniibi 1 valikuna kasutamisel märkimisväärselt Del19 EGFRmut patsientidel. Tulemus on oluline ka seetõttu, et afatiniibi 1 valiku ravi kasutamisel suudeti Del19 EGFRmut patsientidel üldise elulemuse pikendamist näidata olukorras, kus märkimisväärne osakaal keemiaravi haigetest sai 2 valiku raviks EGFR türosiinkinaasi inhibiitoreid, sh afatiniibi (nn „cross-over“, LL3 75% ja LL6 53%).

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Sequist LV et al. ¹²	juhuslikustatud, prospektiivne, võrdlev, 3-faasi uuring LUX-Lung 3	345 EGFRmut patsienti (testiti 1269), heas üldseisundis (ECOG 0-1), varem keemiaravi mittesaanud, IIB või IV staadiumi mitteväikerakulise (adenokartsinoom) kopsuvähiga	I valiku ravi afatiniibiga	progressiooni vaba elulemus (progressioon free survival, PFS)	ravivastus (response rate, RR), üldine elulemus (overall survival, OS), kõrvaltoimed, patsientide raporteeritud ravitulemused (patient reported outcomes PROs)	I valiku keemiaravi tsisplatiini ja pemetekseediga	Analüüsi hetkel mediaan 16,4 kuud

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul);

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

2	Wu YL et al. ¹⁴	juhuslikustatud, prospektiivne, võrdlev, 3-faasi uuring LUX-Lung 6	364 EGFRmut patsienti (testiti 910), heas üldseisundis (ECOG 0-1), varem keemiaravi mittesaanud, IIIB või IV staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähiga	I valiku ravi afatiniibiga	progressiooni vaba elulemus (progressioon free survival, PFS)	ravivastus (response rate, RR), üldine elulemus (overall survival, OS), ravivastuse kestus, kõrvaltoimed, patsientide raporteeritud ravitulemused (patient reported outcomes PROs)	I valiku keemiaravi tsisplatiini ja gemtsitabiiniga	Analüüsi hetkel mediaan 16.6 kuud
---	----------------------------	--	---	----------------------------	---	--	---	-----------------------------------

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Taotletav raviskeem on rahvusvaheliselt tunnustatud standardravi.

EGFR türosiinkinaasi inhibiitorid, sh afatiniib, on I valiku ravina heaks kiidetud:

- ESMO (*European Society for Medical Oncology*) 2014. aasta kopsuvähi ravijuhises (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib),¹⁵
- NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, www.nccn.org) 2015. aasta kopsuvähi ravijuhises (erlotiniib, afatiniib).

Afatiniibi kasutamise on lisaks eelnevatele heaks kiitnud ka NICE (*The National Institute for Health and Clinical Excellence*, <http://www.nice.org.uk/>) EGFRmut kopsuvähiga patsientidel, kes pole varem ravi EGFR türosiinkinaasi inhibiitoritega saanud.

Vastavalt ASCO (*American Society for Medical Oncology*) 2014. aasta soovitudele on kliiniliselt olulise kasuga tegemist siis, kui võrreldes standardse raviga pikendab uus ravim mittelamerakulise kopsuvähiga haigete üldist elulemust 3-4 kuud.¹⁶

LUX-Lung 3 ja 6 põhjal pikendab afatiniib võrreldes keemiaraviga EGFRmut (Del19) kopsuvähi patsientidel üldist elulemust 12-13 kuud (vt punkt 4.1.).

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Taotletav raviskeem kuulub rahvusvaheliselt tunnustatud kopsuvähi raviskeemidesse ning seetõttu on see kasutusel nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas.

Eestis on kopsuvähi ravis kogemus teiste EGFR türosiinkinaasi inhibiitoritega (erlotiniib, gefitiniib), mida hetkel Eesti Haigekassa kompenseerib II valiku ravis.

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Antud näidustuse (EGFRmut mitteväikerakulise kopsuvähi I valiku ravi) raames on alternatiivseteks ravimiteks teised EGFR türosiinkinaasi inhibiitorid (erlotiniib, gefitiniib).

Sarnaselt afatiniibile on ka erlotiniibi ja gefitiniibi efektiivsust võrreldes keemiaraviga testitud I valiku ravis. Alternatiivide tabelis on võrdluseks kasutatud ainult avaldatud ning eelretsenseeritud täismahulisi artikleid.

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Gefitiniib/erlotiniib	Keemiaravi
1	2	3	4
NEJ002 ^{3,7} Uuring võrdles EGFRmut patsientidel I valikuna <u>gefitiniibi</u> karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooniga.	Progressioonivaba elulemus (PFS), esmane tulemusnäitaja. Üldine elulemus (OS), teisene tulemusnäitaja.	10,8 kuud (riskimäär 0,30; 95% usaldusvahemik 0,22-0,41, p<0,001). 27,7 kuud (riskimäär 0,89; usaldusvahemik 0,63-1,24, p=0,483)	5,4 kuud 26,6 kuud „cross-over“ gefitiniibile 98%
WJTOG3405 ⁴ Uuring võrdles EGFRmut patsientidel I valikuna <u>gefitiniibi</u> tsisplatiini ja dotsetakseeli kombinatsiooniga.	Progressioonivaba elulemus (PFS), esmane tulemusnäitaja. Üldine elulemus (OS), teisene tulemusnäitaja.	9,2 kuud (riskimäär 0,49; 95% usaldusvahemik 0,34-0,71, p<0,0001). 30,9 kuud (riskimäär 1,6; 95% usaldusvahemik 0,75-3,58, p=0,211).	6,3 kuud „not reached“ „cross-over“ gefitiniibile 57%
OPTIMAL, CTONG-0802 ⁵ Uuring võrdles EGFRmut patsientidel I valikuna <u>erlotiniibi</u> karboplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooniga.	Progressioonivaba elulemus (PFS), esmane tulemusnäitaja. Üldine elulemus (OS), teisene tulemusnäitaja.	13,1 kuud (riskimäär 0,16; 95% usaldusvahemik 0,10-0,26, p<0,0001). Ei ole taotluse kirjutamise hetkeks eelretsenseeritavas artiklis raporteeritud.	4,6 kuud
EURTAC ⁶ Uuring võrdles EGFRmut patsientidel I valikuna <u>erlotiniibi</u> tsisplatiini ja dotsetakseeli või tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooniga.	Progressioonivaba elulemus (PFS), esmane tulemusnäitaja. Üldine elulemus (OS), teisene tulemusnäitaja.	9,7 kuud (riskimäär 0,37; 95% usaldusvahemik 0,25-0,54, p<0,0001). 19,3 kuud (riskimäär 1,04; 95% usaldusvahemik 0,65-1,68, p=0,87)	5,2 kuud 19,5 kuud „cross-over“ erlotiniibile 76%

Uuringu nimetus	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused (\geq raskusaste 3)	Gefitiniib	Erlotiniib
1	2	3	4
NEJ002 ³	aminotransferaasi tõus nahalööve söögiisu vähenemine väsimus pneumoniit kõhulahtisus	26,3% 5,3% 5,3% 2,6% 2,6% 0,9%	
WJTOG3405 ⁴	alaniinaminotransferaasi tõus aspartaaminotransferaasi tõus nahalööve väsimus kõhulahtisus	27,6% 16,1% 2,3% 2,3% 1,2%	
OPTIMAL, CTONG-0802 ⁵	alaniinaminotransferaasi tõus nahalööve infektsioon kõhulahtisus stomatiit		4% 2% 1% 1% 1%
EURTAC ⁶	nahalööve väsimus kõhulahtisus aminotransferaasi tõus		13% 6% 5% 2%

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Afatiniibi lisamisel kopsukasvajate kemoteraapiakuuri (kood 309R) loetellu täieneb I valiku ravi üldist elulemust pikendava ravivõimalusega.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenust saavad osutada ainult onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Progressioonivaba elulemuse määramiseks on mitmeid meetodeid ning selle pikkus sõltub uuringu disainist. Näiteks võib olla progressioonivaba elulemuse pikkuseks aeg randomiseerimisest reaalse progressiooni diagnoosimise päevani, aeg randomiseerimisest kahe radiodiagnostilise uuringu

(progressiooni mitte näidanud ja progressiooni näidanud) vahelise keskmise päevani ning randomiseerimisest viimasele progressiooni mitte näidanud radiodiagnostilisele uuringule järgnenud päevani. Seetõttu võib ainuüksi progressioonivaba elulemuse erinev määratlus näidata mitmekuulist erinevust. Tavaliselt ei ole progressioonivaba elulemuse täpne ajaline määratlus artiklites kajastatud ning seetõttu ei ole mõtet erinevate uuringute progressioonivabu elulemusi omavahel võrrelda. Allpool on kirjeldatud teenusest saadava tähtsaima tulemuse - üldise elulemuse - võrdlust.

Uuringud	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus (afatiniib)	Gefitiniib/erlotiniib	Keemiaravi
1	2	3	4	5
LL3 ja LL6 ¹³ (19Del ja L858R 100%-l patsientidest)	üldine elulemus (OS)	27,3 kuud (p=0,037)		24,3 kuud
LL3 (19Del)*	üldine elulemus (OS)	33,3 kuud (p=0,0015)		21,1 kuud
LL6 (19 Del)* *Eelnevalt planeeritud subgrupi analüüs	üldine elulemus (OS)	31,4 kuud (p=0,023)		18,4 kuud
NEJ002 ^{3,7} (19Del ja L858R 93,3%-l patsientidest)	üldine elulemus (OS)		27,7 kuud (p=0,483)	26,6 kuud
WJTOG3405 ⁴ (19Del ja L858R 86%-l patsientidest)	üldine elulemus (OS)		30,9 kuud (p=0,211)	„not reached“
EURTAC ⁶ (19Del ja L858R 100%-l patsientidest)	üldine elulemus (OS)		19,3 kuud (p=0,87)	19,5 kuud

4.2.teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Allpool toodud tabelis on kirjeldatud ravist tingitud kõrvaltoimeid (raskusaste ≥ 3). Aluseks on võetud 4.1. tabelis mainitud uuringud.

Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus (afatiniib)	Taotletav teenus (afatiniib)	Gefitiniib	Gefitiniib	Erlotiniib
1	2	3	4	5	6
	LUX-Lung 3 ¹²	LUX-Lung 6 ¹⁴	NEJ002 ³	WJTOG3405 ⁴	EURTAC ⁶
aminotransferaasi tõus		1,7%	26,3%	43,7%	2%
nahalööve	16,2%	14,6%	5,3%	2,3%	13%
söögiisu vähenemine	3,1%	1,3%	5,3%	2,3%	
väsimus	1,3%	0,4%	2,6%		6%
pneumoniit			2,6%		1%
kõhulahtisus	14,4%	5,4%	0,9%	1,2%	5%
paronühhia	11,4%	0%		1,2%	
stomatiit/mukosiit	8,7%	5,4%			
oksendamine	3,1%	0,8%			
hüpkaleemia		1,3%			
hüponatreemia		1,3%			
iiveldus				1,2%	

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), vajadusel hüdrokortisooni sisaldavat salvi ning rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.

4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Võrreldes alternatiividega lisanduvad tavapärastele kõrvaltoimete ravimitele (iivelduse, oksendamise, valu, kõhulahtisuse jne ravimid) afatiniibi kasutamisel ravimid nahalööbe raviks.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks võib sisse viia tingimuse:

Afatiniib (GIOTRIF) monoteerapiana epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveerivate

mutatsioonidega (eelkõige 19 deletsiooniga) lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk - kopsuvähiga (NSCLC) EGFR TKI-naiivsete täiskasvanud patsientide I valiku raviks.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära (EGFRmut olemasolu) on arvestatud teenuse kohaldamise tingimuste juures.

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Vastavalt Tartu Ülikooli Kliinikumi Geneetikakeskuse andmetele, diagnoositakse Eestis EGFRmut ligikaudu 10-15 inimesel aastas. EGFR geeni 19 eksoni deletsioon (Del19) diagnoositakse ligikaudu 10 patsiendil aastas. Seega vajaksid I valiku ravi afatiniibiga ligikaudu 10 inimest aastas.

Arvestades mitteväikerakulise kopsuvähi ühe histoloogilise vormi - adenokartsinoomi - esinemissageduse tõusutrendi võib EGFRmut patsientide arv suurened.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^* 2016	Patsientide arv aastal $t+1$ 2017	Patsientide arv aastal $t+2$ 2018	Patsientide arv aastal $t+3$ 2019
1	2	3	4	5
10	10	12	14	16

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2.teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

I valiku ravi afatiniibiga vajaksid ligikaudu 10-16 inimest aastas.

LUX-Lung 3 põhjal oli keskmine afatiniib-ravi kestus 16 ravitsüklit ning LUX-Lung 6 põhjal 14 ravitsüklit (keskmiselt kokku 15 ravitsüklit).

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t^* 2016	Teenuse maht aastal $t+1$ 2017	Teenuse maht aastal $t+2$ 2018	Teenuse maht aastal $t+3$ 2019
1	2	3	4	5
I valiku ravi EGFRmut lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidel	150 kuuri	180 kuuri	210 kuuri	240 kuuri

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1.teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

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

<p>6.2.patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;</p> <p>Ravi afatiniibiga premedikatsiooni ei vaja.</p>
<p>6.3.teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;</p> <p>Taotletav raviskeem on patsiendile ambulatoorselt manustatav. Pärast patsiendi vereanalüüside kontrolli väljastatakse suukaudne medikamentoosne vähiravim selleks spetsiaalselt ette nähtud üksuses.</p>
<p>7. Nõuded teenuse osutajale</p>
<p>7.1.teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);</p> <p>Teenust saab rakendada nõuetele vastavas vähiravi keskses.</p>
<p>7.2.infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;</p> <p>Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).</p>
<p>7.3.personali (täiendava) väljaõppe vajadus;</p> <p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p>
<p>7.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;</p> <p>Konkreetseid juhiseid ei ole. Mahud sõltuvad patsientide arvust, kellel on EGFRmut mitteväikerakuline kopsuvähk.</p>
<p>7.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.</p> <p>Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.</p> <p>Tartu Ülikooli Kliinikum (SATÜK) alustati EGFRmut määramist mitteväikerakulise kopsuvähi koes 2010. aastal. EGFRmut määramiseks on olemas Haigekassa hinnakood ning SATÜK Geneetikakeskus pakub seda teenust kõikidele sobivatele patsientidele Eestis. EGFRmut positiivsete patsientidele saab teenuse osutaja ordineerida tulemuslikumat ning elu pikendavat ravi.</p>

8. Kulutõhusus
8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Hinnatakse eraldi.
8.2.teenuse osutamise kaasnivate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni; Hinnatakse eraldi.
8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; Ajutise töövõimetuse hüvitiste kulude olulist muutust ette ei ole näha. Sellele vaatamata on efektiivsemate raviskeemide valikul võimalik pikendada patsientide elu, parandada elukvaliteeti ning väiksemate tõsiste kõrvaltoimete tõttu vähendada kulusid.
8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega Võrreldes alternatiividega lisanduvad tavapärastele kõrvaltoimete ravimitele (iivelduse, oksendamise, valu, kõhulahtisuse jne ravimid) afatiniibi kasutamisel ravimid nahalööbe raviks.

9. Omaosalus
9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult Standardse kasvajakavastase ravi puhul ei peaks patsiendi omaosalust üldse olema.

10. Esitamise kuupäev	31.12.2014
11. Esitaja nimi ja allkiri	Jana Jaal

12. Kasutatud kirjandus

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
2. Mägi M, Aareleid T. Vähihaigestumus ja selle muutused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88:635-40.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine* 2010;362:2380-8.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* 2010;11:121-8.
5. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The lancet oncology* 2011;12:735-42.
6. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* 2012;13:239-46.
7. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013;24:54-9.
8. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nature reviews Cancer* 2010;10:760-74.
9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine* 2004;350:2129-39.
10. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
11. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer research* 2004;64:8919-23.
12. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31:3327-34.
13. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Effect of afatinib on overall survival of patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: outcomes of the two randomised Phase III trials LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6. *Lancet Oncology*, accepted 2014.
14. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* 2014;15:213-22.
15. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
16. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32:1277-80.