

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Kolorektaalvähi keemiaravikuuri (322R) piirhinna tõstmine ravimite tsetuksimab või panitumumab osakaalu suurendamiseks I raviliinis.
Taotluse number	991

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;
2. Tõendus põhise
 - 2.1. kliiniliste uuringute järgi; *Tõendus põhise kategoria A. Teenuse näidustus põhineb süstemaatilisel ülevaatel asjakohastest randomiseeritud uuringutest (OPUS, CRYSTAL, CELIM, PRIME, FIRE-3), millede tulemused on põhjalikult ning illustriiivselt ära toodud taotluse punktis 3.2*
 - 2.2. ravijuhiste järgi; *eelpool toodud uuringute alusel on erinevate keemiaravimite kombinatsioonid EGFR inhibiitoritega (cetuximab, panitumumab) kinnitatud enamikku rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhistesse nagu NCCN, ESMO, ASCO, EORTC, WCGIC, NICE.*
 - 2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega; *Metastaatilise kolorektaalse kartsinoomi kolmikravi (keemiaravi kombinatsioonis EGFR inhibiitoriga) metsikut tüüpi RAS staatusel patsientidel pikendab eelnimetatud diagnoosiga patsientide üldist elulemust 33 kuuni, ravivastuse osakaal suureneb 65%-ni. Ca 12%-l juhtudest muutub algselt mitteoperaabelne haigus kirurgiliselt ravitavaks andes võimaluse täielikuks tervenemiseks (5 aasta elulemus 40%). Nimetatud kombinatsioonidega on saavutatud siiani pikim üldise elulemuse määr!*
 - 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed; *cetuximabi kasutamine koos standardsete keemiaraviskeemiadega on põhiuuringute CRISTAL ja OPUS andmetel hästi talutav ning kontrollitavate kõrvaltoimetega. Põhilised kõrvaltoimed on välja toodud taotluse punktis 4.2 tabelites 5. ja 6. Kõige sagedasemad on nahareaktsioonid, mis on lokaalse aknevastase raviga ning vajadusel ka süsteemse antihistamiinse ning antibakteriaalse raviga kontrollitavad. Panitumumabi ohutusprofiil on sarnane cetuximabile, kuid vastavalt metaanalüüsi andmetele esineb surmaga lõppenud kõrvaltoimeid panitumumabiga vähem. Taotluse punktis 4.2 on korrektselt kirjeldatud ka EGFR inhibiitoritega koos kasutatavate põhiliste tsütostaatiliste preparaaside kõrvaltoimeid.*
 - 2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus; *taotluses soovitakse tõsta kolorektaalvähi süsteemravi komplekshinda, et tagada suuremale hulgale haigetest keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioonravi. Võttes aluseks A kategoria tõendus põhise antud kombinatsioonravi efektiivsuse osas on kolorektaalvähi keemiaravikuuri piirhinna tõstmine ravitulemuste parandamise seisukohast olulise tähtsusega.*
3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid; *bioloogilise ravi lisamine tavapärastele kolorektaalvähi ravivastavatele tsütostaatilise ravi skeemidele on olnud murdelise tähtsusega pikendades märkimisväärselt metastaatilise haigusega patsientide elulemust ning võimaldades läbi viia kuratiivseid operatsioone. Võrdväärset alternatiivravi bioloogilisele ravile ei tunta.*

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel; *keemiaravimite kombinatsioonid EGFR inhibiitoritega (cetuximab, panitumumab) on kinnitatud enamikku rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhistesse nagu NCCN, ESMO, ASCO, EORTC, WCGIC, NICE.*
5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis; *Eestis on kolmikravi (keemiaravi kombinatsioonis bioloogilise raviga) kasutuskogemus olemas Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, Ida-Tallinna Keskhaiglas. EGFR inhibiitorite teaduspõhist ning ravijuhistejärgset kasutamist on seni piiranud rahalised ressursid.*
6. Teenuse tegevuse kirjeldus; *tegevuse kirjeldus on korrektselt ning Eesti oludele vastavalt ära toodud taotluse punktis 6, arvestades sealhulgas ka ravimite spetsiifilisi kõrvaltoimeid ning sellest lähtuvat premedikatsiooni vajadust*
7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos; *Eestis teenust vajavate patsientide eeldatav arv ühe aasta kohta 4 aasta lõikes on esitatud tabelina punktis 5.1 Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu osas põhinevad Eesti Vähiregistri 9 aasta andmetel ning on adekvaatsed.*
8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele; *ravi EGFR inhibiitoritega (tsetuksimabi või panitumumabiga) on näidustatud ainult neile patsientidele, kelle kasvaja RAS staatus (KRAS, NRAS) on valideeritud meetodil kindlaks tehtuna muteerumata ehk metsikut tüüpi (wilde-type). Muteerunud RAS staatusega patsiendid ravist kasu ei saa. RAS testi kasutusele võtmine kitsendab patsientide arvu, kellele EGFR inhibiitoriga kombinatsioonravi on näidustatud tagades sellega kuluefektiivsema süsteemravi*
9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
 - 9.1. teenuse osutaja; *Raviteenust võib osutada raviasutus, kus on spetsialiseeritud onkoterapia osakond ning eritingimused tsütostaatilise ravi läbiviimiseks ning kvalifitseeritud personal. Teenust võivad osutada Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum ning Ida-Tallinna Keskhaigla.*
 - 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; *eelnevas punktis välja toodud raviasutustes on teenuse osutamiseks vajalikud tingimused täidetud.*
 - 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus; *teenust võivad osutada onkoloog (keemiaravi arst), onkoloogilise erikoolituse saanud õed. Kvalifitseeritud personal on olemas, täiendavaks väljaõppeks ei näe vajadust.*
 - 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; *vastavalt riiklikult kehtestatud nõuetele.*
10. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele; *teenuse osutamise eelduseks on ambulatoorne keemiaravi osakond, keemiaravi päevaravi osakond või keemiaravi statsionaarne osakond, kus on teenuse osutamiseks vajalik personali ning voodikohtade/infusioonitoolide hulk. Tingimused kõrgetasemeliseks teenuse osutamiseks on täidetud.*
11. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule; *Teenus on kehtivas loetelus koodiga 322R, mis sisaldab: 5FU/FA , FOLFIRI, FOLFIRI+ bevacizumab, FOLFOX 4, FOLFOX4 +bevacizumab, 5FU/FA +bevacizumab, irinotekaan monoterapia või FOLFIRI + tsetuksimab raviskeeme. Panitumumabil oleks loetelu täiendav mõju I raviliinis, tsetuksimabi osas on vajalik kasutusmahu suurendamine.*

12. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus; *Tegevuste kirjelduse loen Eesti oludele vastavaks ning asjakohaseks*

13. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	<i>Kolorektaalvähi keemiaravikuuri (322R) piirhinna tõstmine ravimite tsetuksimab või panitumumab osakaalu suurendamiseks I raviliinis.</i>	
Ettepaneku esitaja	<i>Eesti Onkoterapia Ühing</i>	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<i>Tõenduspõhisuse kategooria A</i>	
Senine praktika Eestis	<i>Eestis on kolmikravi (keemiaravi kombinatsioonis bioloogilise raviga) kasutuskogemus olemas Tartu Ülikooli Kliinikumis, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, Ida-Tallinna Keskhaiglas</i>	
Vajadus	<i>Viitan viisakalt taotluse punktile 5.1</i>	
Muud asjaolud		
Kohaldamise tingimuste lisamine	<i>Kolorektaalvähi keemiaravikuuri piirhinna tõstmine keemiaravi + EGFR inhibiitori osakaalu tõstmiseks I raviliinis.</i>	

14. Kasutatud kirjandus

- Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur J Cancer 2012; 48: 1466-1475.*
- Luu C, Arrington AK, Schoellhammer HF et al. Targeted therapies in colorectal cancer: surgical considerations. J Gastrointest Oncol 2013; 4: 328-336.*
- Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 2311-2319.*
- Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011; 29: 2011-2019.*
- Ye LC, Liu TS, Ren L et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. J Clin Oncol 2013; 31: 1931-1938.*
- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 38-47.*
- Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M et al. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 2013; 31: 3764-3775.*
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010; 28: 4697-4705.*

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	
Taotluse number	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
 - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
 - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
 - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
 - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.
7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja		
Teenuse alternatiivid		
Kulutõhusus		
Omaosalus		
Vajadus		
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused		
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta		

8. Kasutatud kirjandus

Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta

taotlus nr	<i>Taotlus nimetus</i>	teenuse vastavus tervishoiu arengukavadele	kindlustatud isikute omaosaluse kohaldamise lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikindlustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimustest	teenuse vastavus Eestis aktsepteeritud eetikaprincipidele	teenuse osutamiseks vajaliku infrastruktuuri olemasolu jätkusutlikkuse ja kvaliteedi tagamiseks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatulolulus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoiu poliitiline prioriteetsus	Märkuseid
	<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saarakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprincipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei oleolemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiutöötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiutöötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/vähemoluline eriala arengu seisukohalt</i>	<i>prioriteetne/vajalik/või vajalikkuskaheldav</i>		