

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS  
VAJALIKUD ANDMED**

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoteraapia Ühing</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, Tartu 51014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel 7319800; Fax 7319804</i>
E-posti aadress	<i>onkoteraapia@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Peeter Padrik</i> <i>peeter.padrik@kliinikum.ee</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	Kopsukasvajate keemiaravikuur kood
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<b>309R</b>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<b><i>Ravimi bevacizumab lisamine mitte-lamerakk mitte-väikerakk kopsuvähi esmase ravi valikule</i></b>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi

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

<sup>2</sup> 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- 3 ning 10.1.

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

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input 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"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--	---

### 3. Tõendus põhjus ja näidustused

#### 3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Taotluse aluseks on ravimi bevacizumab lisamine mitte-lamerakk mitte-väikerakk kopsuvähi esmase ravi valikule annuses 7,5 mg/kg I.V. infusioonina iga 3 nädala tagant kuni haiguse progressioonini kombinatsioonis 2-komponenitse plaatinol põhineva keemiaraviga (4-6 tsükli) heas üldseisundis (PS 0-1) patsiendile.

Bevacizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub VEGF-A (vascular endothelial growth factor A) isovormiga neutraliseerides selle. Nii blokeeritakse VEGF-i kui ligandi seondumine VEGF-retseptoriga ja inhibeeritakse VEGF juhtete. Bevacizumab blokeerib kasvaja koes uute veresoonte tekke, stabiliseerib olemasoleva veresoonte võrgustikku vähendades interstitsiaalset vedeliku rõhku ja parandades veresoonte permeaabelsust. Nii paraneb keemiaravimite ja hapniku juurdepääs kasvajakoesse.

III faasi kliinilistes uuringutes plaatinol põhineva keemiaravi ja anti-VEGF kombinatsiooniga (bevacizumab) on saavutatud lokaalselt levinud või kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi haigete üldise elulemuse pikenedamine esmakordselt 12 kuud ning adenokartsinoomiga >14 kuu võrreldes üksnes keemiaravi saanud võrdlusgrupiga. Seda tuleb pidada oluliseks edasiminekuks IIIb, IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähi ravis, sest keemiaravi kombinatsioonidega on saavutatav üldise elulemuse mediaan keskmiselt 8-10 kuud.

#### 3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Tõendus põhjuse aluseks on järgnevad kliinilised uuringud ja meta-analüüs:

2 randomiseeritud III faasi kliinilist uuringut: E4599 (ECOG E4599) ja AVAiL (BO17704); üks IIIb-IV faasi ohutusuuring: SAiL (MO19390), üks IV faasi prospektiivne jälgimisuuring: ARIES(AVF3991n) ja meta-analüüs II-III faasi randomiseeritud kliinilistest uuringutest.

J r k	Uurin gu autori	Uuring u kvalitee	Uuringuss e hõlmatud	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida	Muu(d) tulemus(e) d), mida	Alternatii v(id) millega	Jälgi mise perio
-------------	-----------------------	-------------------------	----------------------------	----------------------------------	----------------------------	----------------------------------	--------------------------------	------------------------

<i>n</i> <i>r.</i>	<i>(te)</i> <i>nime</i> <i>d</i>	<i>t</i> <sup>7</sup>	<i>isikute arv</i> <i>ja</i> <i>lühiseloo</i> <i>mustus</i>		<i>hinnati</i>	<i>mõõdeti/</i> <i>hinnati</i>	<i>võrreldi</i>	<i>d</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
<i>1</i> <i>E</i> <i>C</i> <i>O</i> <i>G</i> <i>4</i> <i>5</i> <i>9</i> <i>9</i> <i>(1</i> <i>)</i>	<i>Sandl</i> <i>er A,</i> <i>Gray</i> <i>R et</i> <i>al</i>	<i>B</i>	<i>878 &gt;18</i> <i>aastast</i> <i>histoloogil</i> <i>iselt või</i> <i>tsütoloogil</i> <i>iselt</i> <i>kinnitatud</i> <i>IIIB-IV std</i> <i>mitte-</i> <i>väikerakk</i> <i>kopsuvähi</i> <i>ga</i> <i>patsienti,</i> <i>kelle</i> <i>üldseisund</i> <i>vastas</i> <i>ECOG 0-1</i> <i>, ilma</i> <i>kesknärvis</i> <i>üsteemi</i> <i>metastaasi</i> <i>deta ning</i> <i>eelnevalt</i> <i>polnud</i> <i>saanud</i> <i>süsteemset</i> <i>ravi.</i>	<i>Bevacizuma</i> <i>b 15 mg/kg</i> <i>iga 3</i> <i>nädala</i> <i>tagant I-V.</i> <i>infusioonin</i> <i>a kuni</i> <i>haiguse</i> <i>progressioo</i> <i>nini</i> <i>kombinatsio</i> <i>onis 6 tsükli</i> <i>2-</i> <i>komponents</i> <i>e</i> <i>keemiaravi</i> <i>ga:</i> <i>paklitakseel</i> <i>(200</i> <i>mg/m2)</i> <i>koos</i> <i>karboplatii</i> <i>niga</i> <i>(AUC=6)</i> <i>iga 3</i> <i>nädala</i> <i>tagant I.V.</i> <i>infusioonin</i> <i>a</i>	<i>Üldine</i> <i>elulemus</i> <i>(OS)</i> <i>bevacizuma</i> <i>bi lisamisel</i> <i>plaatinal</i> <i>põhineval</i> <i>keemiaravi</i> <i>kombinatsio</i> <i>onile</i>	<i>Üldine</i> <i>ravivastus</i> <i>(RR), aeg</i> <i>progressioo</i> <i>onini</i> <i>(TTP) ja</i> <i>taluvus</i>	<i>Keemiara</i> <i>vi</i> <i>kombinat</i> <i>siooni:</i> <i>paklitaks</i> <i>eel (200</i> <i>mg/m2)</i> <i>koos</i> <i>karboplat</i> <i>iiniga</i> <i>(AUC=6)</i> <i>iga 3</i> <i>nädala</i> <i>tagant</i> <i>I.V.</i> <i>infusiooni</i> <i>na kuni 6</i> <i>tsükli</i>	<i>Juuli</i> <i>2001</i> <i>–</i> <i>aprill</i> <i>2004</i>
<i>2</i> <i>A</i> <i>M,</i> <i>V</i> <i>von</i> <i>A</i> <i>Pawel</i> <i>iL</i> <i>J et al</i> <i>(</i> <i>B</i>		<i>B</i>	<i>1044 &gt;18</i> <i>aastast</i> <i>inoperaab</i> <i>else,</i> <i>lokaalselt</i> <i>levinud,</i> <i>metastaatil</i>	<i>Bevacizuma</i> <i>b 15 mg/kg</i> <i>või 7,5</i> <i>mg/kg iga 3</i> <i>nädala</i> <i>tagant I.V.</i> <i>infusioonin</i>	<i>Esmane</i> <i>tulemusnäita</i> <i>ja oli algselt</i> <i>üldine</i> <i>elulemus</i> <i>(OS), mis</i> <i>uuringu</i>	<i>Üldine</i> <i>elulemus</i> <i>(OS), aeg</i> <i>ravi</i> <i>ebaõnnest</i> <i>umiseni</i> <i>(TTF),</i>	<i>Keemiara</i> <i>vi</i> <i>kombinat</i> <i>sioon:</i> <i>tsisplatiin</i> <i>80mg/m2</i> <i>I.V</i>	<i>Veebr</i> <i>uar</i> <i>2005</i> <i>–</i> <i>oktoo</i> <i>ber</i> <i>2006.</i>

<sup>7</sup> 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.

O 1 7 7 0 4) (3 )			ise või taastekkinud mittemerakk mitteväikerakk kopsuvähiga patsienti, kelle üldseisund vastas ECOG 0-1, ilma kesknärvisüsteemi metastaasideta, verikõhata ja vähi invasioonit a suurtesse veresoontesse ning eelnevalt polnud saanud süsteemset ravi.	a kuni haiguse progressioonini kombinatsioonid 6 2-komponentsed keemiaravitsüklid: tsisplatiin 80mg/m <sup>2</sup> I.V infusioonina iga 3 nädala tagant koos gemtsitabiiniga 1,250mg/m <sup>2</sup> 1. ja 8. päeval 3 nädalase tsükliks	E4599 andmete avaldamise järgselt muudeti progressioonivabaks elulemuseks (PFS)	üldine ravivastus (RR), ravivastuse kestvus, ohutus, elukvaliteet, biomarkerid	infusioonina iga 3 nädala tagant koos gemtsitabiiniga 1,250mg/m <sup>2</sup> 1. ja 8. Päeval I.V. infusioonina 3 nädalase tsükliks kokku 6 tsükliks	
3 S A iL ( M O 1 9 3 9 0) (4 )	Crinol, Dansin E et al	C, ohutusuring	2256 > 18 aastasast histoloogiliselt või tsütoloogiliselt tõestatud inoperaabelset, lokaalselt levinud (III staadium), metastaseerunud (IV staadium) või taastekkinud	Bevacizumab 15 mg/kg või 7,5 mg/kg iga 3 nädala tagant I.V. infusioonina kuni haiguse progressioonini kombinatsioonid uurija poolt valitud keemiaravikombinatsiooniga, mida	Bevacizumabiga seotud kõrvaltoimed ja laboratoorsed näitajad	Üldine elulemus (OS); aeg haiguse progressioonini (TTP), kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientide ohutus	6 tsükliks standardset uurija poolt valitud keemiaraavi kombinatsioon	August 2006 – juuni 2008.

			<i>ud mitteväikerakk kopsuvähiga patsienti, kelle üldseisund vastas ECOG 0-1, ilma kesknärvisüsteemi metastaasideta ja polnud saanud süsteemset ravi.</i>	<i>manustati kokku 6 tsüklit</i>				
<i>4 A R I E S ( A V F 3 9 9 1 n) (5 ,6 )</i>	<i>Wozniak AJ, Gars et al.</i>	<i>C, prospektiivne jälgimisuuring, kohortuuring</i>	<i>1970 patsient lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakku kopsuvähiga (v.a. lamerakuline vähk)</i>	<i>Bevacizumab 15 mg/kg iga 3 nädala tagant I.V. infusioonina kuni haiguse progressioonini kombinatsioon uurija poolt valitud keemiaravi kombinatsiooniga</i>	<i>Progressioonivaba elulemus (PFS)</i>	<i>Ohutus</i>		<i>November 2006 – veebruar 2010.</i>
<i>5 (8 )</i>	<i>Soria JA, Manguen et al</i>	<i>A, metaanalüüs</i>	<i>Metaanalüüsi kaasati 2194 patsienti 4-st II-III faasi randomiseeritud kliinilisest uuringust:</i>	<i>Bevacizumab (15 mg/kg või 7,5 mg/kg I.V. infusioonina iga 3 nädala tagant kuni haiguse progressiooni</i>	<i>Üldise elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) riskisuhe (HR)</i>		<i>2-komponentne plaatinal põhinev keemiaravi kombinatsioon (n=6)</i>	<i>2010</i>

		<p>ECOG 4599, AVAIL, JO19907, AVF5707. Histoloogiliselt või tsütoloogiliselt tõestatud lokaalselt levinud (III std, metastaseerunud (IV std) mitteväikerakk kopsuvähiga heas üldseisundis patsiendid.</p>	<p>nini) kombinatsioonis 2-komponentse platinat põhineva keemiaraviga (n=6 tsükli)</p>			tsükli)	
--	--	---	--	--	--	---------	--

1. *ECOG E4599 randomiseeritud III faasi uuringus bevacizumabi lisamisel karboplatiini/paklitakseeli (CP) kombinatsioonile saavutati (1):*

- üldise elulemuse (OS) statistiliselt ja kliiniliselt oluline pikenemine – 12,3 kuud võrrelduna 10,3 kuud ( $p=0.003$ ).
- progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt oluline pikenemine – 6.4 kuud võrrelduna 4,8 kuud ( $p<0.0001$ ; HR=0.65 (95% CI: 0.561-0.764).
- ravivastuse statistiliselt oluline paranemine mõõdetava haigusega patsientidel – 29% võrrelduna 13% ( $p<0.0001$ ).
- suremuse risk vähenes 20% võrra (HR 0.8; 95% CI 0.69-0.93)
- 1-aasta elulemuse oluline paranemine 51% võrrelduna 44% ; 2-aasta elulemuse paranemine 22% võrrelduna 15%.

ECOG E4599 uuring näitas adenokartsinoomiga patsientidel (n=300) veelgi olulisemat üldise elulemuse pikenemist – 14,2 kuud võrrelduna 10,3 kuud CP-keemiaraviga (HR=0.69 (95% CI:0.58-0.83)), ning suremuse risk vähenes bevacizumabiga 31%.

Retrospektiivne analüüs ECOG E4599 patsientidest (n=217), kellel bevacizumab+CP kombinatsiooniga saavutati ravivastus või stabiilne haigus näitas, et bevacizumab säilitusravi kuni haiguse progressioonini pikendas üldise elulemuse mediaani 17,3 kuuni ning 1-aasta elulemus oli 75% (2).

2. *BO17704 (AVAIL) randomiseeritud topeltpime III faasi uuring, kus võrreldi bevacizumabi erinevate annuste (7,5 mg/kg ja 15 mg/kg) lisamist tsisplatiin/gemtsitabiin kombinatsioonile (3).*

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli uuringu planeerimise etapis üldine elulemus (OS), mis muudeti (kooskõlas EU Ravimite Hindamise Komiteega) progressioonivabaks elulemuseks pärast E4599 andmete analüüsi 2000 a. Põhjuseks vajadus saada kiiremini efektiivsusandmeid antud ravimkombinatsiooni kohta ning vähendada teiste raviridade mõju (mis vahepeal olid

---

muutunud kaugelearenenud kopsuvähi ravis standardiks) üldise elulemuse hindamisele.

Progressioonivaba elulemus bevatsizumabi 7,5 mg/kg grupis (n=345) oli 6,7 kuud ja 15 mg/kg grupis (n= 351) 6,5 kuud võrrelduna keemiaravi grupiga (n=347) 6,1 kuud (HR= 0,75 (95% CI 0,62; 0,91); p=0,0026 ja HR= 0,82 (95% CI 0,68; 0,98); p=0,031). Ravivastuse kestus oluliselt pikem bevatsizumabi gruppides (6,1 kuud) võrrelduna võrdlusgrupiga (4,7 kuud). Parim üldine ravivastuse sagedus oli 34% (bevatsizumab 7,5 mg/kg) ja 30,4% (bevatsizumab 15 mg/kg) grupis võrrelduna 20% võrdlusgrupis (p<0,0001).

Bevatsizumab lisamine tsisplatiin/gemtsitabiin kombinatsioonile suurendas ravile reageerinud patsientide arvu ning pikendas statistiliselt oluliselt progressioonivaba elulemust. Üle 65% uuritavatest said järgmiseid raviliine, mis seletab statistiliselt olulise erinevuse puudumist üldise elulemuse (OS) näitajates võrdlusgruppide vahel: bevatsizumabi grupis 13,6 kuud; bevatsizumabi 15 mg/kg grupis 13,4 kuud ja platseebogrupis 13,1 kuud. Lisaks vähendas uuringu esmase tulemusnäitaja muutmine PFS-ks üldise elulemuse erinevuste hindamise statistilist tõenäosust 80%-lt 68%-ni (3,4)

3. Kliinilist efektiivsust on kinnitanud ka ohutusuring SAIL (5), kus bevatsizumab lisati erinevate keemiaravi kombinatsioonidele..  
Üldise elulemuse mediaan oli 14,6 kuud, mis kinnitab varasemate randomiseeritud uuringute andmeid - E4599 uuringus OS vastavalt 12,3 kuud bevacizumabi grupis; AVAIL (BO17704) uuringus 13,6 ja 13,4 kuud bevacizumabi annustega 7,5 mg/kg ja 15 mg/kg.  
SAIL uuringus oli adenokartsinoomiga haigete osakaal 86%. Sellega seostatakse ka fakti, et üldise elulemuse tulemus 14,6 kuud on kooskõlas ECOG E4599 adenokartsinoomiga haigetel näidatud elulemusega 14,2 kuud (1,2).  
Aeg haiguse progressioonini (TTP) oli 7.8 kuud (95% CI: 13.8-15.3).  
Bevacizumabi efektiivsus oli sarnane erinevate keemiaravi kombinatsioonidega. 49%-l (n=1087) kasutati karboplatiinil põhinevat, 38% (n=829) tsisplatiinil põhinevat ning 36% taksaani sisaldavat keemiaravi.  
Kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete sagedus (grade  $\geq 3$ ) oli vähene: hüpertensiooni esines 6%, proteiinuuriat 3%, tromboolilisi tüsistusi 8%, veritsusi 4% (peamiselt ninaverejooks), kopsuverejooksu (1%) (5).
4. Lisaks on bevacizumabi kliinilist kasu hinnatud ulatuslikus jälgimisuuringus - ARIES (n=1970). Kaasati ka selliseid haigeid, kes üldiselt ei osale randomiseeritud uuringutes (> 70 a vanused, halvemas üldseisundis: PS  $\geq 2$ , kesknärvisüsteemi metastaasidega).  
ARIES registri andmeil oli progressioonivaba elulemus bevacizumabiga 9,2 kuud ja üldine elulemus 19,8 kuud (6).  
1-aasta elulemuse määr bevacizumabiga 59% (95% CI, 55-63) võrrelduna 47% (95% CI, 45-51) ja 2-aasta elulemuse määr 34% (95% CI, 30-38) võrrelduna 26% (95% CI, 23-29).  
Autorid näitavad, et >70 a haigetel (n=650) bevacizumabiga üldine elulemus 12,6 kuud. Oluliste kõrvaltoimete sagedus tavapraktikas on harv: kopsuverejooksu esines 0,8%, arteriaalsed trombooliad 2% haigetest (6,7)
5. Nelja II-III faasi randomiseeritud kliinilise uuringu (ECOG 4599, AVAIL, JO19907, AVF5707) baasil tehtud meta-analüüsi alusel on bevacizumabi lisamine keemiaravile efektiivsem kui keemiaravi. Üldise elulemuse riski määr (HR) on 0.89 (95% CI 0.80–0.99; p = 0.03) ja progressioonivaba elulemuse riski määr (HR) vastavalt 0.72 (95% CI 0.66–0.79; p < 0.001).  
Patsientide alarühmad – adenokartsinoom, taastekinud või IIIb staadiumiga haigus, asiadid ja kaalulangus <5%, said bevacizumabi lisamisest enam kasu kui teised (p = 0,02; 0,04; 0,04; 0,03).  
Üldise elulemuse riski määra ei mõjutanud patsiendi vanus, üldseisund ega sugu (9).

---

*Bevacizumabi annusega seonduv:*

---

Euroopa Ravimiamet (EMA) kinnitas 2007 bevacizumabi näidustuse IIIb-IV staadiumi mitte-väikerakk kopsuvähi raviks, mille kohaselt saab bevacizumabi kasutada kombinatsioonis plaatinal-põhineva keemiaraviga annuses 15 mg/kg või 7,5 mg /kg 3 nädala järel (Avastin/EMEA/H/C/582/II/09).

15 mg/kg doosi efektiivsus on tõestatud E4599 uuringus, kus bevacizumabi kasutati koos karboplatiini ja paklitakseeliga. AVAIL (B017704) uuringus kasutati bevacizumabi koos tsisplatiini ja gemtsitabiiniga annustes 7,5 mg/kg või 15 mg/kg. II faasi uuring (AVF0757g) võrdles samuti mõlemaid annuseid. SAIL uuringus kasutati bevacizumabi annuses 15 mg/kg 88% haigetel; 7,5 mg/kg 12% haigetel (madalam annus võeti kasutusse pärast EMA näidustuse kinnitamist).

Üldise elulemuse pikenemine on tõestatud bevacizumabi 15 mg/kg kasutamisel koos CP skeemiga ECOG E4599 uuringus (kus üldine elulemus oli esmane tulemusnäitaja). Samas on erinevate uuringute andmed, s.h. AVAIL (B017704) madalama annusega (7,5 mg/kg) alagrupi tulemused näidanud üldist elulemust 13,6 kuud; jälgimisuuringud - SAIL ja ARIES- vastavalt 14,2 ja 13,6 kuud. Kokkuvõttes, lähtudes Euroopa Liidus kehtivast näidustusest ning arvestades ressurside piiratust, on võimalik kaaluda Eestis bevacizumabi rahastamist annuses 7,5 mg/kg (15 mg/kg asemel) kombinatsioonis 2-komponentse plaatinal põhineva keemiaraviga kuni haiguse progressioonini.

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

Bevacizumab kombinatsioonis keemiaraviga mitte-väikerakk kopsuvähi esmase valiku ravis on soovitatud järgmistes rahvusvahelistes ravijuhistes:

ESMO (European Society of Medical Oncology) 1. kopsuvähi konsensus (Lugano 2010) – bevacizumab kombinatsioonis plaatinal põhineval keemiaraviga on üks esimese valiku ravi võimalusi mitte-lamerakk mitte-väikerakk kopsuvähi sobilikel patsientidel, eriti juhtudel kui keemiaravi kombinatsiooniks on karboplatiini ja paklitakseel. Tõendus põhise tase: 1 ja soovitus tugevus: B. Viide: E.Felip, C.Gridelli et al. *Annals of Oncology*, May 2011 (11).

CECOG (Central European Cooperative Oncology Group) 3. konsensus (2011) – bevacizumab annuses 15 mg/kg või 7,5 mg/kg I.V. infusioonina iga 3 nädala tagant kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga või tsisplatiini ja gemtsitabiiniga kaugelearenenud mitte-väikerakk kopsuvähi esimese valiku ravina < 70 aastastel heas üldseisundis patsientidel. Tõendus põhise tase: 1 ja soovitus tugevus: B. Viide: T.Brodowicz, T.Ciuleanu et al. *Annals of Oncology*, Sept 2011 (12).

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhised (versioon 2.2012) – bevacizumab kombinatsioonis keemiaraviga (4-6 tsükli plaatinal põhinevat keemiaravi kombinatsiooni) heas üldseisundis (PS 0-1) kaugelearenenud või taastekinud mitte-väikerakk kopsuvähiga patsientidel. Bevacizumabi manustatakse kuni haiguse progressioonini või talumatu kõrvaltoime tekkeni. Tõendus põhise kategooria: 1. Viide: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (13)

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) soovib bevacizumabi kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga valitud patsientide grupil – kaugelearenenud mitte-lamerakk mitte-väikerakk kopsuvähiga, kelle pole esinenud verikõha. Patsientidega, kellel esineb kõrge risk trombotsütopeeniale, peab bevacizumabi manustamisega olema ettevaatlik – võimalik risk verejooksu tekkele suureneb. Viide: <http://www.ecog.org> (14)

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

Bevacizumabi kombinatsioonis keemiaraviga on mitte-väikerakk kopsuvähi ravis kasutatusel ja

---



rahastatud järgmistes riikides: Austria, Bulgaaria, Tšehhi Vabariik, Taani, Soome, Saksamaa, Kreeka, Luksemburg, Norra, Prantsusmaa, Rootsi, Ungari, Iirimaa, Itaalia, Holland, Rumeenia, Slovakkia, Sloveenia, Hispaania.

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

Vt Punkt 3.2.

Eestis ei ole kasutusel alternatiivi, millega võrdlust kliinilistes uuringutes pole teostatud.

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

Taotletav teenus oleks täiendus kehtivas loetelus olevas keemiaravi hinnas.

### 3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Sisalduks teenuses 309R.

## 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):

*Bevacizumabi lisamisel 2-komponentsele plaatinal põhinevale keemiaravile pikeneb oluliselt üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus üksnes keemiaraviga võrreldes.*

*Surma risk vähenes bevacizumabi lisamisel 2-komponentsele plaatinal põhinevale keemiaravi kombinatsioonile 21% võrra (HR=0,79 (95% CI, 0,67-0,92), p=0.003) ja haiguse progressiooni risk vähenes 28% võrra (HR=0.72; 95% CI 0.66–0.79; p<0.001) (1-3).*

*1-aasta elulemuse määr E4599 uuringu andmetel bevacizumabi lisamisel 51% võrrelduna 44% keemiaravi harus. 2-aasta elulemuse määr bevacizumabiga 23% võrrelduna 15% (1).*

*Tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL) on uuritud EQ5-D ja FACT-L küsimustike abil jälgimisuurings ARIES. Bevacizumabi lisamine keemiaravile ei halvenda patsientide elukvaliteeti:*

- *EQ5D (95% CI) mean health utility score bevacizumabi rühmas (n=124) 0,68 (0,63-0,74) ja keemiaravi rühmas (n=124) 0,66 (0,62-0,71) (p=0,572)*
- *FACT-L (95% CI) trial outcome index (TOI) bevacizumabi rühmas (n=124) 46,3 (43,8-48,4) ja keemiaraviga (n=124) 44 (41,9-46,2) (p=0,177 (8).*

Punktis 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 paktakseel/k arboplatiin kombinatsio on	Alternatiiv 2 tsiplatiin/ge mtsitaabin kombinatsio on
1	2	3	4	5

1	Üldine elulemus (OS) bevacizumabi lisamisel plaatinal põhineval keemiaravi kombinatsioonile	12,3 kuud HR=0,79 (95% CI 0,67-0,92), p=0.003  Adenokartsinoomiga haigetel 14,2 kuud HR=0,69 (95% CI 0,58-0.83)	10,3 kuud  10,3 kuud	
2	Progressioonivaba elulemus (PFS)	Progressioonivaba elulemus bevacizumabi annusega 7,5 mg/kg 6,5 kuud (HR=0,75 (95% CI 0,62-0,91); p=0,003 ja annusega 15 mg/kg 6,7 kuud (HR=0,82 (95% CI, 0,68-0,98); p=0,03		6,1 kuud
3	Bevacizumabiga seotud kõrvaltoimed ja laboratoorsed näitajad	Kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete sagedus (3–5. aste) oli vähene: hüpertensiooni esines 6%, proteiinuuriat 3%, trombemboolilisi tüsistusi 8%, veritsusi 4% (peamiselt ninaverejooks), kopsuverejooksu (1%).		
4	Progressioonivaba elulemus (PFS)	Progressioonivaba elulemus 9,2 kuud.		
5	Üldise elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) riski määr (HR)	Üldise elulemuse riski määr (HR) 0.89 (95% CI 0.80–0.99; p = 0.03) ja progressioonivaba elulemuse riski määr (HR) vastavalt 0.72 (95% CI 0.66–0.79; p < 0.001).		

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 5.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Ohutusprofiil on bevacizumabi puhul hästi kirjeldatud mitmes randomiseeritud uuringus ning ohutusuuringus.

Ohutusuuringus bevacizumabiga seotud 3.-5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli madal – trombemboolia 8%, hüpertoonia 6%, veritsused 4%, proteiinuuria 3%, kopsu verejooks 1%, gastrointestinaalne (GI) verejooks 1%. Kõrvaltoimetest tingitud suremus oli 3%, sellest trombemboolia 1%, verejooksud 1%. (5).

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 - pakltakseel/kar boplatiin	Alternatiiv 2 - tsisplatiin/gem
-------------------------------	------------------------------------	------------------	---	---------------------------------

			<i>kombinatsioon</i>	<b>tsitabiin kombinatsioon</b>
1	Kõrvaltoimed (3.-4. aste): neutropeenia aneemia trombotsütopeenia hüpertensioon proteinuuria peavalu verejooks Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid: febrilne neutropeenia verejooks	25,5% 0% 1,6% 5,6% 3,1% 3% 5,1%  1,2% 1,7%	16,8% 0,9% 0,2% 0,7% 0% 0,5% 0,7%  0,2% 0,2%	
2	Kõrvaltoimed (3.-5. aste): Neutropeenia Trombotsütopeenia Aneemia Hüpertensioon Veritsus Proteinuuria GI perforatsioon Isheemia Venoosne trombemboolia Kopsu verejooks Fataalne kopsu verejooks	36-40% 23-27% 10% 6-9% 4% 0,5-1% <1% 2-3% 7% 0,9-1,5% 0,9-1,2%		32% 23% 13% 2% 2% 0% <1% 5% 6% 0,6% 0,3%
3	Bevacizumabiga seotud 3.-5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus: trombemboolia hüpertensioon veritsus proteinuuria kopsuverejooks ninaverejooks KNS verejooks GI perforatsioon südame puudulikkus Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid: trombemboolia verejooks	11,9% 4% 4,5% 2,2% 1% 1,5% 0,1% 2% 0,9%  3%  1% 1%		
4	hüpertoonია, mis vajab ravi arteriaalne trombemboolia GI perforatsioon kopsuverejooks (3-5 aste)	4,1% 1,9% 1% 0,9%		

	ninaverejooks (3-5 aste)	0,3%		
<p>4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));  <i>Hüpertoonia raviks antihüpertensiivne ravi vastavalt ravijuhistele.</i></p>				
<p>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;  <i>Keemiaraviga kaasnevad tegevused, ei ole erinevusi alternatiivist.</i></p>				
<p>4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;  <i>Ravi teostatakse vastavalt näidustustele.</i></p>				
<p>4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;  <i>Bevacizumab lisatakse plaatinal põhinevale 2-komponentsele keemiaravile kui patsient on heas üldseisundis (PS 0-1), histoloogiliselt on tegemist mitte-lamerakk mitte-väikerakk kopsuvähiga ja anamneesis puudub verikõha ja kopsuverejooksu oht.</i></p>				

## 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:

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t*2013	Patsientide arv aastal t+12014	Patsientide arv aastal t+2 2015	Patsientide arv aastal t+3 2016
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Bevacizumab i/v + paklitakseel i/v + karboplatiin i/v	7	10	10	10
Bevacizumab i/v + tsisplatiin i/v + gemtsitabiin i/v	7	10	10	10
Benacizumab i/v mono	15	20	20	20

\*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:				
Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal <i>t</i> 2013	Teenuse maht aastal <i>t+1</i> 2014	Teenuse maht aastal <i>t +2</i> 2015	Teenuse maht aastal <i>t +3</i> 2016
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Bevacizumab 7,5 mg i/v (525 mg) + paklitakseel i/v (350 mg) + karboplatiin (550 mg) i/v	15 patsienti x 4 tsükli	20 patsiendile	20 patsiendile	20 patsiendile
Bevacizumab 7,5mg (525 mg) tsisplatiin (280mg) i/v + gemtsitabiin (4375mg) i/v	4 tsükli x 15 patsienti	20 patsiendile	20 patsiendile	20 patsiendile
Bevacizumab 7,5mg mono (525mg)	4 tsükli x 15 patsienti	20 patsiendile	20 patsiendile	20 patsiendile

6. Taotletava teenuse kirjeldus
6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm); Ambulatoorne keemiaravi manustamine
6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu; Ambulatoorne keemiaravi manustamine
6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes; Ambulatoorne keemiaravi manustamine

7. Nõuded teenuse osutajale
7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm); Onkoloogia tegevusluba omav haigla
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; Onkoloogia tegevusluba omav haigla
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; Ei ole
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; Ei ole

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.  
Vajalik tegevusluba

## 8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

*Ravikuuride hinnad on toodud järgnevas tabelis:*

Paklitakseel + karboplatiin + bevacizumab					KOKKU:	2135.47
bevatsisumab i/v		7,5		525	mg	1946.00
karboplatiin i/v	300		540	540	mg	88.58
paklitakseel i/v	175		315	315	mg	85.90
5HT3				3	annus	11.50
deksametasoon p.o				40	mg	1.89
ranitidiin i.v.				50	mg	0.96
difenhüdramiin I/v				50	mg	0.64
Tsisplatiin+Gemtsitabiin+bevacizumab					KOKKU:	2361.49
bevatsisumab i/v		7,5		525	mg	1946.00
tsisplatiin i/v 1. päev	100		180	200	mg	34.00
gemtsitabiin I/v 1. ja 8. päev	2400		4320	6000	mg	306.78
5 HT3				1	annus	5.62
deksametasoon I/v				36	mg	1.70
aprepitant p.o.				285	mg	67.39
bevatsisumab i/v		7,5		525	mg	1946.00

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;

*Kaasnivate teenuste ja soodusravimite osas ei ole olulisi erinevusi.*

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

*Ajutise töövõimetuse hüvitise kulud ei muutu võrreldes alternatiiviga.*

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

*Ei erine võrreldes alternatiiviga.*

## 9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

*Vähihaigetel on valmisolek tasuda ise teenuse eest väga erinev.*

10. Esitamise kuupäev	30.12.2011
11. Esitaja nimi ja allkiri	Peeter Padrik Allkirjastatud digitaalselt

## 12. Kasutatud kirjandus

1. Sandler A, Gray R et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer N Engl J Med 2006;355:2542–50.
2. Sandler A, Leon L et al. Clinical patterns and outcomes for the bevacizumab maintenance population in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 study of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of an exploratory analysis. WCLC 2011, abstract 2942.
3. Reck M, von Pawel J et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus gemcitabine With Either Placebo or bevacizumab As First-Line Therapy for Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. J Clin Oncol, 2009. Vol 27,8:1227-34.
4. Soria JC. ESMO 2008 presidential symposium; ESMO 2008.
5. Crino L, Dansin E et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase IV study. Lancet Oncol 2010; Vol 11; 733-40.
6. Wozniak AJ, Garst G et al. Clinical outcomes of special populations with advanced non-small-cell lung cancer: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study.. J Clin Oncol 2010, s7, abstract 49397.
7. Kosty MP, Brahmer JR et al. Use of bevacizumab after introduction therapy is associated with survival benefit in patients with non-small-cell lung cancer in the ARIES observational cohort study. ESMO 2011, abstract 009.
8. Chouaid C, Bischoff H et al. Real life outcomes and health-related quality of life (HRQoL) in 1<sup>st</sup> line non-squamous non-small-cell lung cancer: a European pilot study analysing bevacizumab-based versus non-bevacizumab-based treatment. WCLC 2011, abstract P3.179.
9. Soria J, Mauguen A et al. Meta-analysis of randomised phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as 1<sup>st</sup>-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Ann Oncol 2010; 21, (8 Suppl), abstract 437P.

10. Planchard D. Bevacizumab in non-small-cell lung cancer: a review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11(8), 1163-79.
11. Felip E, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy, 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugani 2010. *Annals of Oncology*, May 2011.
12. Brodowicz T, Ciuleanu T et al. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, Sept 2011.
13. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
14. <http://www.ecog.org>
15. Avastin/EMEA/H/C/582/II/09