

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur kood 309 (Afatiinib)
Taotluse number	1074

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Afatiinib (GIOTRIF) monoterapiana on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveerivate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) EGFR TKI-naivsete täiskasvanud patsientide raviks.

Antud teenuse osutamise näidustus on õige ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Tõendus põhisis

2.1. kliiniliste uuringute järgi

- Taotluse aluseks on kaks juhuslikustatud 3-faasi uuringut, mille tulemused esitati 12. jaanuaril 2015 Lancet Oncology's (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) ning nende ühine üldise elulemuse analüüs. LUX-Lung 3 (LL3) ja LUX-Lung 6 (LL6) on 3-faasi uuringud, mis võrdlevad afatiinibi keemiaraviga varem keemiaravi mittesaanud patsientidel, kellel on lokaalselt kauglearenenud või metastaatiline EGFR muteerunud mitteväikerakuline kopsuvähk (adenokartsinoom). Mõlemas uuringus (LL3 ja LL6) oli võrreldes keemiaraviga statistilise olulisusega üldise elulemuse paranemine patsientide grupis, kes said esimese valikuna afatiinibi ning seda nii kogu uuringugrupis kui ka sagedamini esinevate EGFR mutatsioonide korral (19 deletsioon, Del19; L858R).

Tegemist on suurima hulga EGFRi mutatsiooniga NSCLC-patsientidel tehtud kliinilised uuringud, kus võrreldi esimese valiku ravina kasutatavat afatiinibi ja platinapreparaatidel põhinevat kemoterapiat. Uuringute esmaseks tulemusnäitajaks oli afatiinibi toimetel progressioonivaba elulemuse pikenemine, mis mõlemas uuringus ka saavutati. Uuringute teiseseks tulemusnäitajaks oli üldelulemuse (overall survival, OS) pikenemine, mis saavutati mõlema uuringu mõlemas uuringugrupis (OSi mediaan oli LUX-Lung 3-s 28,2 vs. 28,2 kuud ja LUX-Lung 6-s 23,1 vs. 23,5 kuud). Afatiinibi kasutamisel pikenes mõlemas uuringus märgatavalt Del19 mutatsiooniga patsientide üldelulemus: OSi mediaan oli LUX-Lung 3-s 33,1 vs. 21,1 kuud (riskimäär 0,54; 95% usaldusvahemik 0,36-0,79, p= 0,0015) ja LUX-Lung 6-s 31,4 vs. 18,4 kuud (riskimäär 0,64; 95% usaldusvahemik 0,44-0,94, p= 0,023. Esimese valiku ravina afatiinibi saanud Del19 mutatsiooniga patsiendid elasid võrreldes standardset kemoterapiat saanutega rohkem kui aasta kauem ning see tähendab surmariski vähenemist 41%. Nii LUX-Lung 3 kui ka LUX-Lung 6 uuringus saavutati progressioonivaba elulemusega seotud esmane tulemusnäitaja.

Uuringud on tugevalt teaduspõhised . Uuringutes kajastatud alternatiivsed ravimeetodid on asjakohased ja kasutusel ka Eesti oludes.

2.2. ravijuhiste järgi;

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

Afatiniib on 1 valiku ravina heaks kiidetud:

ESMO (European Society For Medical Oncology) 2014 aasta kopsuvähi ravijuhises.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org) 2015 aasta kopsuvähi ravijuhises.

NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/>) EGFR mut kopsuvähiga patsientidel, kes pole varem ravi EGFR TKI-ga saanud.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

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.

Kahe uuringu LUX-Lung 3 ja 6 sagedamini esinevate EGFRmut (Del19 ja L858R) koondanalüüsi tulemusena pikenes üldine elulemus mediaan 2 kuud.

Oluliseim tulemus: LUX-Lung 3&6 põhjal pikendab afatiniib võrreldes keemiaraviga EGFR mut (del 19), ette planeeritud subgrupi analüüsi, kopsuvähiga patsientidel üldist elulemust 12-13 kuud.

Antud teenus pikendab EGFR mut (del 19) üldist elulemust oluliselt, võrreldes eelnevalt kasutusel olnud alternatiivse raviga (gefitiniib, erlotiniib).

Taotluses on esitatud on esitatud kõik taotletava ning alternatiivse teenusega seotud olulised tulemused tervisele. Võrdlused on esitatud korrektselt.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Kõrvaltoimete tüübid olid üldiselt seotud afatiniibi epidermaalset kasvufaktori retseptorit (EGFR) inhibeeriva toimega.

Ravimi sagedamini esinevate kõrvaltoimete kokkuvõte on toodud tabelis. Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus ja nahaga seotud kõrvaltoimed, kuid ka stomatiit ja paronühhia. Interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) sarnaseid kõrvaltoimeid täheldati 0,7%-l afatiniibravi saanud patsientidest. Üldiselt kaasnes annuse vähendamisega sagedaste kõrvaltoimete esinemissageduse langus.

Väga sagedased ravimi kõrvaltoimed uuringus LUX-Lung 3

Tabel 1.

	GIOTRIF (40 mg/päevas) N=229			Pemetrekseed/ Tsisplatiin N=111		
	Mistahes aste	3	4	Mistahes aste	3	4
NCI-CTC aste	%	%	%	%	%	%
MedDRA soovitatav termin						
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Paronühhia ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Isu vähenemine	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>						
Ninaverejooks	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatiit ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Keiliit	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneformne dermatiit ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Kuiv nahk ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Sügelus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Uuringud</i>						
Kaalu langus	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Hõlmab paronühhiat, küüneinfektsioone, küünealuseid infektsioone

² Hõlmab stomatiiti, aftosset stomatiiti, limaskestast põletikku, suu haavandumist, suu limaskestast erosiooni, limaskestast erosioon, limaskestast haavandumine

³ Hõlmab rühma soovitatavaid termineid lööbe kohta

⁴ Hõlmab aknet, pustulaarset aknet, akneformset dermatiiti

⁵ Hõlmab kuiva nahka, lõhenenud nahka

⁶ Hõlmab sügelust, generaliseerunud sügelust

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid. Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on juba näidustuses sisse viidud tingimus:

Afatiniib (GIOTRIF) monoteerapiana epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveeruvate mutatsioonidega (**eelkõige 19 deletsiooniga**) lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk - kopsuvähiga (NSCLC) EGFR TKI-naiivsete täiskasvanudpatsientide I valiku raviks

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Antud näidustuse (EGFRmut mitteväikerakulise kopsuvähi I valiku ravi) raames on kasutusel teised EGFR türosiinkinaasi inhibiitorid (erlotiniib ja gefitiniib), mida hetkel Eesti Haigekassa kompenseerib II valiku ravis.

4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Afatiniib on I valiku ravina heaks kiidetud:

ESMO (European Society For Medical Oncology) 2014 aasta kopsuvähi ravijuhises.

NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/>) EGFR mut kopsuvähiga patsientidel, kes pole varem ravi EGFR TKI-ga saanud.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Eestis afatiniibiga oluline kasutuskogemus puudub.

Antud näidustusel on afatiniib saanud kasutusloa mitmes riigis, sealhulgas Euroopa Liidu maades, Jaapanis, Taiwanil ja Kanadas ning USAs, alates 2013 aasta sügisest.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Taotletav raviskeem on patsiendile ambulatoorselt manustatav. Pärast patsiendi vereanalüüside kontrolli väljastatakse suukaudne medikamentoosne vähiravim selleks spetsiaalselt ette nähtud üksuses.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

2014.aastal testiti EGFRm suhtes 98 levinud NSCLC patsienti. Diagnoositi 15 EGFR mutatsiooniga patsienti. Mutatsioonimäär 15,31%

EGFR geeni 19 eksoni deletsioon (Del19) diagnoositakse ligikaudu

10 patsiendil aastas. Seega vajaksid I valiku ravi afatiniibiga ligikaudu 10 inimest aastas.

Arvestades mitte-väikerakulise kopsuvähi ühe histoloogilise vormi - adenokartsinoomi – esinemissageduse tõusutrendi võib EGFRmut patsientide arv suurenedada.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Afatiniib (GIOTRIF) monoterapiana on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveerivate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) EGFR TKI-naivsete täiskasvanud patsientide raviks.

Eelkõige EGFRmut patsientidel 19 deletsiooniga, Del19 on levinuim kopsuvähi korral esinev EGFRi mutatsioon, moodustades ligikaudu 50% kõigist EGFRi mutatsioonidest.

Antud teenus pikendab EGFR mut (del 19) üldist elulemust oluliselt, võrreldes eelnevalt kasutusel olnud alternatiivse raviga.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
9.1. teenuse osutaja;

Teenust saab rakendada nõuetele vastavas vähiravi keskses

- 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

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 intensiivraviteenuse võimalus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord)

- 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;
Puudub. Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid.

- 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;
Konkreetseid juhiseid ei ole. Mahud sõltuvad mitteväikerakulise kopsuvähi positiivsetest EGFRmutatsioonide arvust.

- 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;
Teenuse osutajad on valmis planeeritavaks ravimuudatuseks.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

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

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteerapiakuur kood 309R (afatiniib)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Afatiniibi kasutamisel pikenes mõlemas uuringus märgatavalt Del19 mutatsiooniga patsientide üldelulemus: OSi mediaan	Vt. Taotlus 3.1

	<p>oli LUX-Lung 3-s 33,1 vs. 21,1 kuud (riskimäär 0,54; 95% usaldusvahemik 0,36-0,79, p=0,0015) ja LUX-Lung 6-s 31,4 vs. 18,4 kuud (riskimäär 0,64; 95% usaldusvahemik 0,44-0,94, p=0,023. Esimese valiku ravina afatiniibi saanud Del19 mutatsiooniga patsiendid elasid võrreldes standardset kemoteraapiat saanutega rohkem kui aasta kauem ning see tähendab surmariski vähenemist 41%.</p>	
Senine praktika Eestis	Puudub	
Vajadus	Antud teenus pikendab EGFR mut (del 19) üldist elulemust oluliselt, võrreldes eelnevalt kasutusel olnud alternatiivse raviga.	
Muud asjaolud	Teenus osutavad onkoloogid	
Kohaldamise tingimuste lisamine	<i>Afatinib ravi on teostatav ambulatoorselt. Enne ravi alustamist on vajalik määrata EGFR mutatsioon</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Prof James Chih-Hsin Yang, Prof Yi-Long Wu, Prof Martin Schuler, Martin Sebastian

Lancet Oncology, Vol 16, No 2 p.141-151, February 2015

Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for *EGFR* mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials

2. 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.

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.

,

,

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

		<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saa rakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprintsiipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei ole olemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiu- töötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiu- töötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/vähem oluline eriala arengu seisukoht</i>	<i>prioriteetne/ vajalik/või vajalikkus kaheldav</i>	