

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Mao-ja söögitorukasvajate kemoterapia. Kehtivate keemiaraviskeemide uuendus.
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1292
<b>Kuupäev</b>	10.05.2018

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Maovähi iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud kliiniline uuring [1] on asjakohane ning tulemused usaldusväärsed ehkki baseeruvad rahvusvahelistel konverentsidel esitatud tulemustel ja abstraktidel; uuringu III faasi osa ei ole mai 2018 seisuga täiel määral eelretsenseeritavas eriala ajakirjas publitseeritud. Tulemusnäitajate numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed ja ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased.

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavat antud terviseseisundi raviks tavapraktikana / standardravina. Metaanalüüsi alusel on perioperatiivne keemiaravi üldelulemust silmas pidades parem kui ainult neoadjuvantne või ainult adjuvantne keemiaravi koos kirurgiaga varase maovähi ravis [2]. Taotletav skeem perioperatiivsetest ravidest tõendatult tõhusaim ja näidustatud heas seisundis, agressiivset ravi potentsiaalselt talumatel maovähiga haigetel [1;3-4]. Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne.

#### 7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid, viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Raviskeem sisaldub Ameerika erialaühenduse ravijuhises (NCCN v.1.2018, ka Euroopas tunnustatud) 1. kategooria soovitusena. Euroopa (ESMO) juhised pärineb aastast 2016 ja on seega veel selle skeemi kasutamise tõenduspõhisuse osas uuendamata.

#### 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud.

Taotleja poolt esitatud kuluandmed, -mahud ja kasutusaeg seoses FLOT skeemi kasutamisega on usutavad.

#### 9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad kõigis allolevates punktides

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis ( suurima onkoloogia keskuse [redacted] andmete põhjal) on korrektsed ja asjakohased. [redacted] on seda skeemi kasutatud alates 2017 aasta II poolest hinnanguliselt kuni aprill 2018 ~10 patsiendil.

#### **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta üldiselt on adekvaatsed (~100-150 isikut aastas, kes vajaks perioperatiivset ravi FLOT skeemiga). Kogu teenuse 323R maht ( HK-le varasema kasutuse põhjal teada) oluliselt ei muutu, kuna näidustus perioepratiivseks raviks ei ole laienenud ega ka kitsenenud. Samuti pole oluliselt muutunud metastaatilise mao- ja/või söögitoruvähi haigestumine ja ravijuhtude arv (ehkki, tõhusa perioepratiivse raviskeemi FLOT kasutamine võiks viia juba lähemate aastate jooksul metastaatiliste maovähi haigusjuhtude vähenemisele ja seega ka teenuse kasutamise vähenemisele). Teenusesisene FLOT ravi vajavate juhtude prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane.

#### **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele. Esitatud on kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama. Taotluses on adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Täiendan taotluse infot vaid kolmes küsimuses/punktis:

##### *1. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?*

Asendab perioperatiivseid (neoadjuvantsed seni kehtivas raviskeemide sõnastuses) heas seisundis ja agressiivsemat ravi potentsiaalselt taluvate maovähihaigete kolmikravi skeeme ECF/ECX/EOX täielikult; kehvemas üldseisundis (ECOG2) või muudel põhjustel agressiivsemat ravi potentsiaalselt mittetaluvad perioperatiivset ravi vajavad haiged saaksid jätkuvalt plaatina ja fluoropürimidiini kombinatsiooni skeemi järgi ravi või kohese kirurgilise ravi sellele järgneva adjuvantse sama skeemiga keemiaraviga vastavalt onkoloogi ja/või konsiiliumi hinnangule ja otsusele. Palliatiivse ravi osakaal ja skeemid ei muutuks. Samuti ei muutu söögitoru ja/või söögitoru-mao ühenduskoha vähkide neoadjuvatne ravi. Komplekskoodis FLOT osakaal hinnanguliselt ~25%.

##### *2. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.*

Lähtuvalt kõrvaltoimete profiili erinevustest võib olla suurenenud vajadus tõsiste infektsioonide (18% vs 9%) ja kõhulahtisuse (10% vs 4%) raviks hospitaliseerimisega või ilma. Samal ajal võib oluliselt väheneda tõsiste trombembooliliste tüsistuste, iivelduse, oksendamise ja aneemia esinemine ning seega ka ravi (sh hospitaliseerimiste) vajadus.

### 3. *Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele.*

Arvestades kõrvaltoimete profiili jääb ~samale tasemele või isegi paraneb võrreldes varasema standardiga.

## **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Patsiendi omaosalust onkoloogilises ravis ei näe. 1)teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;

2) teenus on suunatud haiguse ravimisele (tervistumiste potentseerimine)

3) kindlustatud isikud on vähihaiged ja ei ole üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma

## **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Onkoloogidel on pädevus erinevate komplekshinnas sisalduvate raviskeemide adekvaatseks kasutamiseks vastavalt patsiendile ja haiguse levikule.

## **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

## **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest ei ole põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi (ilmselt ekslik kopsuvähi kitsendus taotluses sees).

## **17. Kokkuvõte**

Kehtiva teenuse ( mao-ja söögitorukasvajate kemoterapia) näidustust ei muudeta, kuid taotletakse selle perioperatiivse osa kaasajastamise (standardiga vastavusse viimise) hüvitamist, loetellu lisamist.

Perioperatiivse ravi tulemuslikkus FLOT skeemiga on tõendatult parem senisest standardist (ECF/ECX skeemiga keemiaravi). Seda nii progressioonivaba elulemuse parandamise (FLOT rühmas 30 kuud vs ECF/ECX rühmas 18 kuud , HR=0,75 (0,62-0,91), p<0,004), kui ka üldise elulemuse parandamise näol (OS FLOT rühmas 50 kuud vs OS ECF/ECX rühmas 35 kuud , HR=0,77 (95%CI: 0,63-0,94), p<0,012 ). Toksilisuse osas esines FLOT skeemiga tõsise astme (3. ja 4.) kõrvaltoimeid nagu leuko-neutropeenia, kõhulahtisus, infektsioonid ja sensoorsed häired statistiliselt oluliselt rohkem. Samal ajal oluliselt vähem esines trombemboolilisi tüsistusi, iiveldust, oksendamist, väsimust ja aneemiat. Kõigi astmete kõrvaltoimeid esines FLOT ravigrupis vähem. Kokkuvõttes on tegemist standardraviga võrreldes oluliselt efektiivsema ja võrdselt ohutu raviga. Uus kombinatsioonravi FLOT parandas oluliselt üldelulemust võrreldes võrdlus-skeemiga. Uuringus on saavutatud seni parim üldelulemus mainitud haigusgrupi ravis. Seetõttu on see raviskeem lisatud ka rahvusvahelisse ravijuhisesse (NCCN v.1.2018) 1. kategooria soovitusena. ESMO

juhised pärineb aastast 2016 ja on seega veel selle skeemi kasutamise tõendus põhise osas uuendamata.

Kohaldamistingimuste rakendamist ei pea vajalikuks ehkki raviskeemi täpsustusel saab märkida: maovähi perioperatiivne ravi agressiivsemat ravi potentsiaalselt taluvatele haigetele.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Al-Batran SE et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15\_suppl, 4004-4004 (Abstract).
2. Yang Y et al. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis. *Sci Rep.* 2015 Aug 5;5:12850. doi: 10.1038/srep12850.
3. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1237-1244.
4. Al-Batran SE et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1697-1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9. Epub 2016 Oct 22