

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur. Ravimi FRUZAQLA™ (fruquintiniib), lisamine komplekshinda.
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1605
Kuupäev	16.04.2024

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. Ravi näidustus on fikseeritud FRUZAQLA (fruquintiniib) ravimi omaduste kokkuvõttes: metastaatilise kolorektaalvähi ravi pärast fluoropürimidiini-, oksaliplatiini-, irinotekaanipõhist keemiaravi, anti-VEGF ja anti-EGFR (metsik-tüüpi RAS-protokogeeni korral, kui on kliiniliselt näidustatud) teraapia järgselt.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Kolorektaalvähi iseloomustus (etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane

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

Taotluses on esitatud kahe kliinilise uuringu andmed: FRESCO (1) ja FRESCO-2 (2). Mõlemad on randomiseeritud, topelt-pimedad platseebokontrollitud uuringud. Tegemist on asjakohaste uuringutega, tulemused taotluses esitatud näidustusel on usaldusväärsed. Kajastatud on olulisemaid tulemusnäitajaid – üldelulemus (esmane tulemusnäitaja) ja progressioonivaba elulemus. Lisaks analüüsiti ka objektiivse ravivastuse ja haiguse kontrolli määra, ravivastuse kestvust. Mõlemas uuringus oli saavutatud oluline üldelulemuse pikenemine - 7.4 vs 4.8 kuud ning PFSi pikenemine 3.7 vs 1.8 kuud võrreldes platseeboga. Tulemusnäitajad, usaldusintervalli andmed ja olulisuse tõenäosuse näitajad on korrektsed ja on nii statistiliselt kui ka kliiniliselt olulised.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Andmed baseeruvad FRESCO-2 uuringul, kus fruquintiniib oli kasutatud 4. või 5. reas (1), FRESCO uuringus fruquintiniib oli aga 3. reas (2).

3. ja 4. astme kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid sarnased – hüpertensioon ja käe-jala sündroom, lisaks astenia FRESCO-2 ja proteiinuuria FRESCO alusel. Üldine kõrvaltoimete profiil oli siiski sarnane.

Tüsistuste ravi kohta nõustun taotluses kirjeldatuga.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed tõendus põhisusest on ammendavad.

6. Tõendus põhisus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Tervisekassa kompenseerib metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas ravireas ainult Trifluridiin-tipiratsiili. Võrdlus rahastatud alternatiiviga on korrektne. Nõustun taotluses kirjeldatuga – fruquintiniibil on madalam ja erinev kõrvaltoimete risk, mis võimaldab vajadusel raskete tüsistuste korral vahetada ravi (3.reas) või haiguse progressioonil kasutada ravimit 4. reas. Trifluridiin-tipiratsiili puhul on põlihiseks 3. ja 4. astme kõrvaltoimeteks müelosupressioon (aneemia, neutropeenia), astenia(3). Fruquintiniibi kõrvaltoimed on kirjeldatud punktis 4.

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

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid. NCCN juhend on uuendatud, viimane versioon 1.2024, ka selle alusel on fruquintinib näidustatud 3. reas (4). ESMO ravijuhendis fruquintinibi veel ei ole – puudub hetkel müügiluba, samas ESMO raporteerib fruquintiniibi efektiivsust (5).



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2024
Colon Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE ^{a,b,o} pMMR/MSS (or dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 mutation that is ineligible for or progressed on checkpoint inhibitor immunotherapy)		
SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY OPTIONS (if not previously given) ^{c,p}		
Previous oxaliplatin-based therapy without irinotecan	Previous therapy with oxaliplatin and irinotecan	Biomarker-directed therapy
<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI^l or irinotecan^l • FOLFIRI^l + (bevacizumab^q [preferred] or ziv-aflibercept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) • Irinotecan^l + (bevacizumab^q [preferred] or ziv-aflibercept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) • If KRAS/NRAS/BRAF WT^h: ↳ FOLFIRI^l + (cetuximab or panitumumab)^{f,s} ↳ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecan^l • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) 	<ul style="list-style-type: none"> • If KRAS/NRAS/BRAF WT^h: ↳ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecan^l • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) • For disease that has progressed through all available regimens: ↳ Fruquintinib ↳ Regorafenib ↳ Trifluridine + tipiracil ± bevacizumab^o (bevacizumab combo preferred) • Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care) 	<ul style="list-style-type: none"> • BRAF V600E mutation positive^f ↳ Encorafenib + (cetuximab or panitumumab)^f • HER2-amplified and RAS and BRAF WT^f ↳ (Trastuzumab^l + [pertuzumab or lapatinib or tucatinib])^m • HER2-amplified ↳ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxk^l • KRAS G12C mutation positive^f ↳ (Sotorasib or adagrasib)^v + (cetuximab or panitumumab) • NTRK gene fusion-positive ↳ Entrectinib or larotrectinib • RET gene fusion-positive ↳ Selpercatinib
Previous irinotecan-based therapy without oxaliplatin	Previous therapy without oxaliplatin or irinotecan	
<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX^d or CAPEOX^d • FOLFOX^d + bevacizumab^o • CAPEOX^d + bevacizumab^o • If KRAS/NRAS/BRAF WT^h: ↳ FOLFOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f ↳ CAPEOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f ↳ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecan^l • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) 	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX^d or CAPEOX^d • (FOLFOX or CAPEOX)^d + bevacizumab^o • FOLFIRI^l or irinotecan^l • (FOLFIRI or irinotecan)^l + (bevacizumab^q [preferred] or ziv-aflibercept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) • Irinotecan^l + oxaliplatin^d ± bevacizumab^o • FOLFIRINOX^{d,k} ± bevacizumab^o • If KRAS/NRAS/BRAF WT^h: ↳ FOLFIRI^l + (cetuximab or panitumumab)^{f,s} ↳ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecan^l • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) 	

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Footnotes
COL-D 4 of 11

COL-D
2 OF 11

Version 1.2024, 01/29/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Nõustun taotluses kirjeldatuga, punkt 9.1 vajab täpsustamist:

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja - Tervishoiuteenust osutab lisaks ka SA Narva Haigla – TÜKi partnerhaigla.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed Eesti kohta on korrektsed ja asjakohased.

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

Taotluses esitatud teenust vajavate haigete arvud ja prognoosid on adekvaatsed.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja õiged.

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

Nõustun taotluses kirjeldatuga: Taotletav eesmärk ei ole saavutatav odavamate meetoditega. Teenus on suunatud eelkõige haiguse ravimisele. Patsientide omaosalus ei ole õigustatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tingimused on samad, mis teenusel 218R.

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on laiendada teenust 218R ja lisada raviskeemide loetellu: Fruquintiniib monoravina metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas või neljandas ravireas patsiendile, kes jätkuvalt heas üldseisundis ning eelnevad raviread on ammendunud. Fruquintiniib parandab OS (7.4 vs 4.8 kuud) ning PFS (3.7 vs 1.8 kuud) võrreldes platseeboga. Alternatiivne Tervisekassa poolt kompenseeritud ravi on Trifluridine/Tipiracil, mille puhul OS on 7.5 kuud, PFS 2.4kuud (3). Põlihisteks 3. ja 4. astme kõrvaltoimeteks on hüpertensioon, käe-jala sündroom ja asteenia, alternatiivsel ravi on aga probleemiks müelosupressioon, mis võib olla väljendunud 1. ja 2. rea keemiaravi järgselt. NCCN ravijuhendis on fruquintiniib

näidustatud oksaliplatiini- ja irinotekaanipõhise keemiaravi ja sihtmärkravi järgselt. ESMO juhendis fruquintiniibi veel ei ole, kuna puudub müügiluba Euroopas. Kohaldamise tingimused: Fruquintiniib monoravina metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas või neljandas ravireas patsiendile, kes jätkuvalt heas üldseisundis ning eelnevad raviread on ammendunud.

18. Kasutatud kirjandus

1. Jin Li et al. *Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer*The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(24):2486-2496. doi:10.1001/jama.2018.7855
2. Arvind Dasari et al. *Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study*. *The lancet*. June 15, 2023 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00772-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00772-9)
3. Gerald W. Prager et al. *Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer*. May 3, 2023 *N Engl J Med* 2023;388:1657-1667 DOI: 10.1056/NEJMoa2214963 VOL. 388 NO. 18
4. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer* Version 1.2024—January 29, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
5. *ESMO raport* <https://www.esmo.org/oncology-news/fruquintinib-prolongs-survival-compared-with-placebo-in-heavily-pretreated-patients-with-refractory-mcrc>