

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et Tervisekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu.
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	218R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur. Ravimi FRUZAQLA™ (fruquintiniib), lisamine komplekshinda.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või Tervisekassa.

- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Teenusesse 218R uue, täiendava ravivõimaluse - Fruquintiniibi lisamine palliatiivse ravi 3. või 4. ravireas monoravina metastaatilise kolorektaalvähiga (mKRV) täiskasvanud patsientidel eesmärgiga pikendada üldist elulemust ja parandada elukvaliteeti.

Ravivõimaluste laiendamine mKRV patsientidele on väga oluline, kuivõrd kätkevad endas paremat ravitulemust (vt. punkt 3.3).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)
Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.
NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja

Metastaatiline kolorektaalvähk.
Käesoleva taotlusega soovime lisada teenuse 218R raviskeemide loetellu:
 • Fruquintiniib monoravina metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas või neljandas ravireas patsiendile, kes jätkuvalt heas üldseisundis ning eelnevad raviread on ammendunud.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

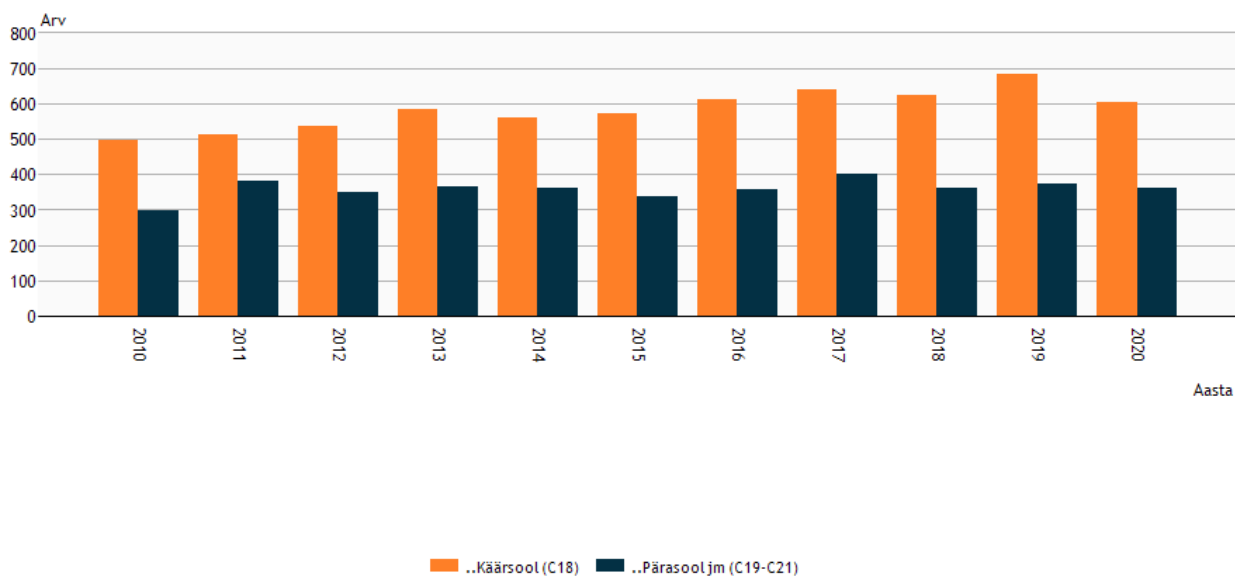
C18; C19; C20

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Kolorektaalvähi epidemioloogia

Haigestumus käär- ja pärasoolevähi (C18-C21) Eestis suureneb aasta-aastalt ja ületab 1000 patsienti aastas. 2021. aastal diagnoositi 1043 juhtu. (Vähiregister)



Viide:TAI.ee

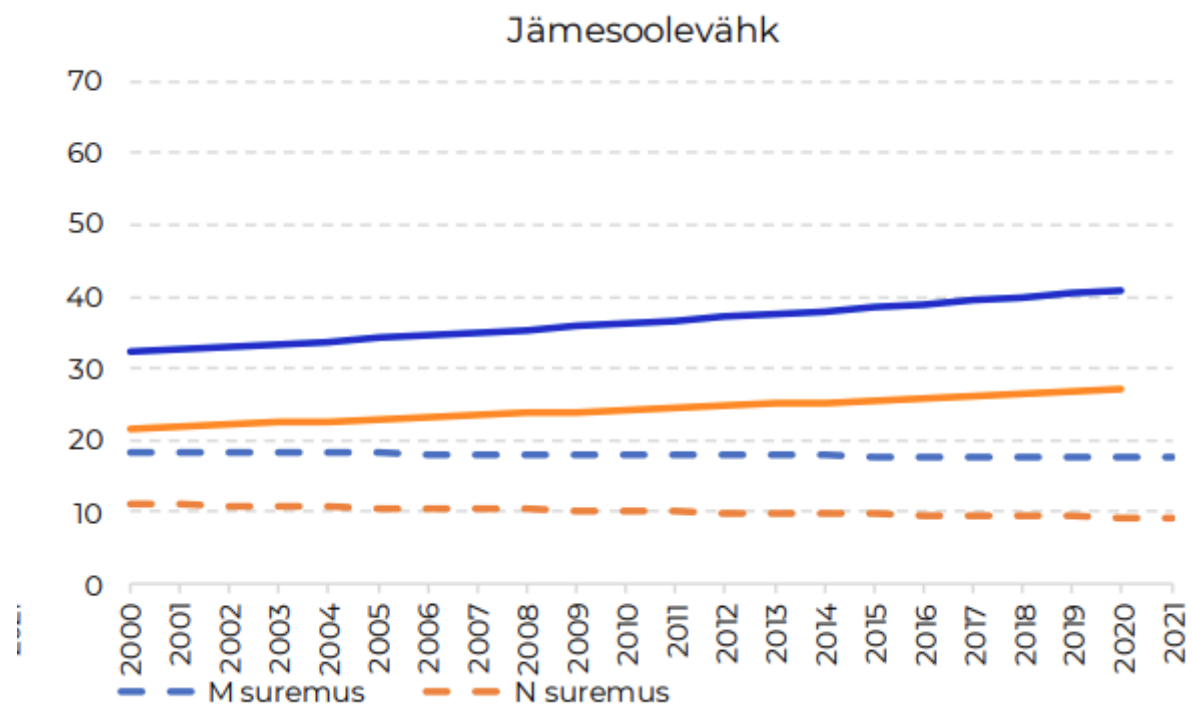
2019. aastal oli meestel käärsoolevähi (C18) esmasjuhtude arv ja vanusestandarditud haigestumuskordaja 100 000 inimese kohta vastavalt 328 ja 26,9 ning pärasoolevähi (C19-21) puhul 172 ja 14,4. Kokku oli käär- ja pärasoolevähk meestel esinemissageduselt kolmas ja naistel teine pahaloomuline kasvaja. (Mägi et al, 2022) Haigestumine kasvab oluliselt alates 60-ndast eluaastast. (Vähiregister).

Veerand käärsoolevähi juhte (meestel 25,6% ja naistel 23%) ja ligi viiendik pärasoolevähi juhte (meestel 19,8% ja naistel 18,5%) on juba diagnoosimisel kaugmetastaasidega (Mägi et al, 2022). 20-50% lokaalsena diagnoositud kasvajatest hiljem metastaseeruvad. Sagedasemad metastaaside paikmed on maks, kopsud, kõhukelme ja kaugemal asetsevad lümfisõlmed (Cervantes et al, 2022). Maksa ja kopsu metastaasid võivad olla potentsiaalselt kirurgiliselt eemaldatavad s.t. haigus tervistavalt ravitav.

Kuigi kolorektaalvähi haigestumus kasvab, siis sellesse suuremus on Euroopas alates 2012. aastast langenud (Malvezzi et al, 2018). Selle taga on sõeluuringud ja haiguse varasem avastamine ning efektiivsem ravi (süsteemne ravi, biomarkeritest juhitud bioloogiline ravi, metastaaside kirurgiline

eemaldamine ja ablatiivsed ravimeetodid) (Cervantes et al, 2022).

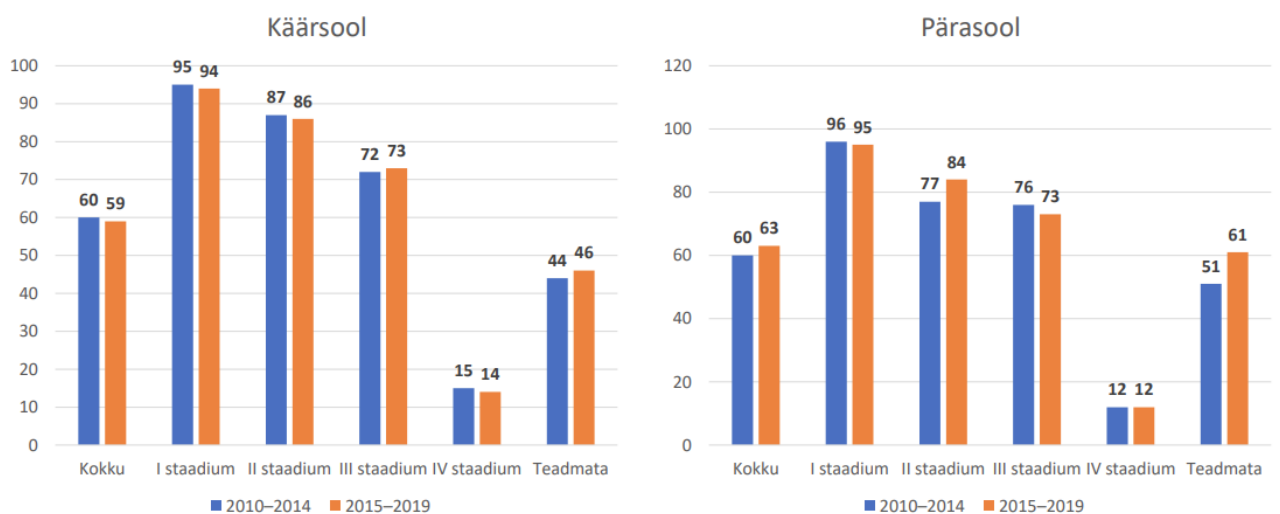
Eestis käär- ja pärasoolevähki haigestumus suureneb, suremus stabiilne.



Viide: Kaire Innos , TAI.ee

Võrreldes lokaalselt või regionaalselt levinud kasvajaga, on diagnoosimisel kaugmetastaasidega kasvaja korral elulemus märkimisväärselt halvem – viie aasta suhteline elulemus on vaid 12%. Seega on uute ravivõimaluste vajadus selles patsiendipopulatsioonis väga suur.

Käär- ja pärasoolevähi 5 aasta suhteline elulemus Eestis:



Viide: Kaire Innos , TAI.ee

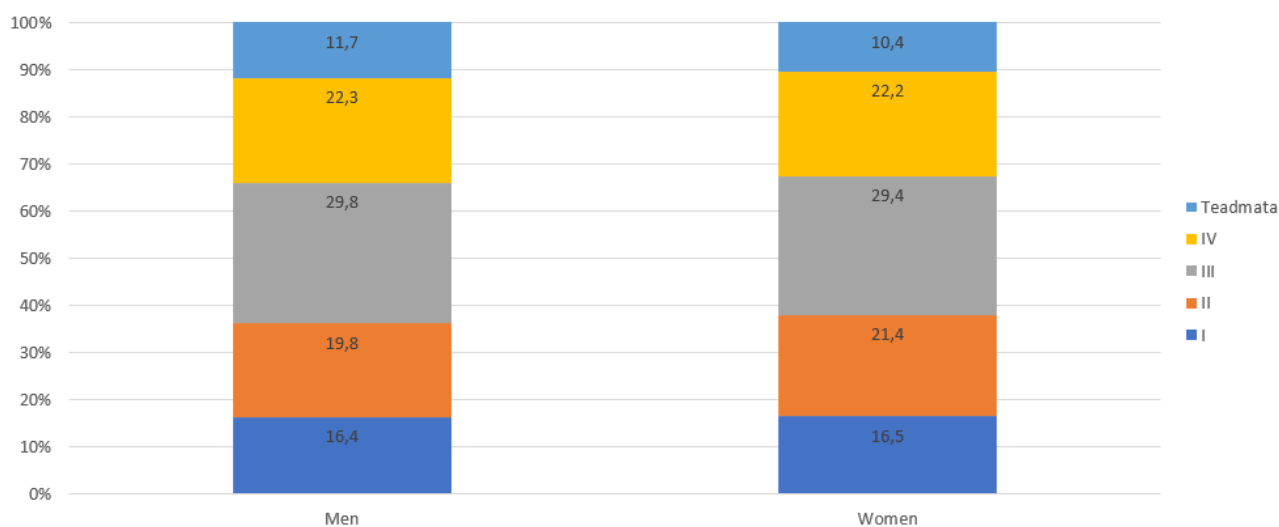
Hoolimata üldisest elulemuse paranemisest jäävad Eesti kolorektaalvähi elulemusnäitajad perioodil 2016-2020 alla Soome ja Taani vastavatele näitajatele, mis on samuti oluline põhjus siinsete ravivõimaluste kaasajastamiseks.

Vähielulemus 2016–2020 vs Põhjamaad (roheline hea, punane kehvem)

Paige	RHK-10	Mehed			Naised	
		Eesti	Soome	Taani	Eesti	Soome
Huul, suuõõs, neel	C00–14	38	65	61	62	77
Magu	C16	30	26	29	30	32
Käärsool	C18	61	66	73	63	70
Pärasool	C19–20	61	67	72	69	74
Kõhunääre	C25	11	11	11	13	12
Kops	C34	18	16	24	30	26
Nahamelanoom	C43	82	92	95	90	95
Rind	C50	-	-	-	81	91
Emakakael	C53	-	-	-	66	70
Emakakeha	C54	-	-	-	78	83
Munasari	C56	-	-	-	47	47
Eesnääre	C61	93	94	90	-	-
Munand	C62	97	94	95	-	-
Neer	C64	69	71	75	73	74
Hodgkini tõbi	C81	89	88	95	88	90
Mitte-Hodgkini lümfoom	C82–85/96	57	68	80	64	76

Viide: Kaire Innos, TAI.ee

Käär- ja pärasoolevähi TNM staadiumijaotus Eestis, 2020:



Metastaatilise kolorektaalvähi ravi (alljärgnev on viide ESMO 2022 juhiste, algsed viited vt juhises) (Cervantes et al, 2022)

Metastaatilise kolorektaalvähi raviks kasutatakse keemiaravi või keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni ehk süsteemravi, võimalusel kirurgilist sekkumist (koos või ilma teiste ablatiivsete tehnikatega, nagu näiteks stereotaktiline kiiritusravi ja termiline ablatsioon) ja kiiritusravi.

Süsteemraviga on võimalik vähendada kasvujamassi mõõtmeid, hävitada mikroskoopilised kolded, pidurdada kasvaja kasvu. Bioloogilised ravimid potentseerivad keemiaravi toimet. Keemiaravis kasutatakse fluoropürimidiini (5-fluorouratsiil, leukovoriin, kapetsitabiin), oksaliplatiini, irinotekaani ja bioloogiliste ravimitena bevatsizumabi, tsetuksimabi, panitumumabi, aflibertsepti, regorafeniibi ja trifluridiini-tipiratsiili.

Ravistrateegia valik sõltub kasvajast (nt algkolde asukoht, metastaaside paige, hulk ja suurus, nende kasvu dünaamika), kasvaja biomarkerite staatusest, patsiendiga seotud teguritest (nt vanus, kaasuvate haiguste esinemine, üldfüüsiline seisund), ravimi efektiivsusest ja toksilisusest ning ravimi kättesaadavusest.

mKRV ravimid

Keemiaravi põhikomponendiks on fluoropürimidiinid. Oksaliplatiini ja/või irinotekaani lisamine suurendab ravivastuse määra ja pikendab elulemust. Kasutusel ja Eestis rahastatud on alljärgnevad kombinatsioonid, mille valik sõltub kõrvaltoimete profiilist:

- FOLFOX (5-fluorouratsiil, leukovoriin, oksaliplatiin)
- FOLFIRI (5-fluorouratsiil, leukovoriin, irinotekaan)
- CAPOX (kapetsitabiin, oksaliplatiin)
- CAPIRI (kapetsitabiin, irinotekaan)
- FOLFIRINOX (5-fluorouratsiil, leukovoriin, oksaliplatiin, irinotekaan)

Bioloogilised ravimid:

- 1) Anti-VEGF (vaskulaarne endoteelne kasvufaktor) monoklonaalsed antikehad bevatsizumab, aflibertsept; **ei ole Eestis rahastatud** ja ramutsirumab; **ei ole Eestis rahastatud**.
- 2) Anti-EGFR (epidermaalne kasvufaktori retseptor) monoklonaalsed antikehad tsetuksimab ja panitumumab – **ei ole Eestis rahastatud**.
- 3) Trifluridiin-tipiratsiil, on Eestis rahastatud.
- 4) Multikinaasi inhibiitor regorafeniib; **ei ole Eestis rahastatud**.
- 5) PD-1 inhibiitorid nivolumab ja pembrolizumab on soovitatud mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsustega (mismatch repair deficient, dMMR) mKRV raviks. On Eestis rahastatud.
- 6) Anti-HER2 monoklonaalset antikeha trastuzumab ja türosiinkinaasi inhibiitorit lapatiniib võib kasutada KRAS ekson 2 wt ja HER2-positiivse mKRV raviks, mis on refraktaarne standardravile - **ei ole Eestis rahastatud**.

ESMO ravijuhis 2022 jagab mKRV patsiendid ravistrateegia seisukohast kaheks:

- resekteeritav/potentsiaalselt resekteeritav mKRV – potentsiaalselt tervistav ravi.
 - Koheselt resekteeritavate metastaaside, soodsate prognostiliste kriteeriumite ja hea kirurgilise lähenemise korral on eesmärgiks tervistumine ja perioperatiivne keemiaravi ei pruugi olla vajalik.
 - Ebasoodsate onkoloogiliste kriteeriumite korral, kuid kui metastaasid on potentsiaalselt resekteeritavad, on soovitatav perioperatiivne oksaliplatiinipõhine keemiaravi eesmärgiga saavutada kõrge ravivastus ja kasvaja/metastaaside mõõtmete vähenemine võimaldamaks nende kirurgilist eemaldamist.
 - Parima efektiivsuse tagab bioloogilise ravimi (VGEF- või EGFR- inhibiitor) lisamine keemiaravile.

- Parempoolse RAS-mutatsiooniga kasvaja korral oleks parim valik FOLFOXIRI ja bevatsizumabi kombinatsioon, või eeldatava halvema talutavuse korral kaksik-keemiaravi ja bevatsizumabi kombinatsioon.

Maksametastaaside täielik eemaldamine on potentsiaalselt tervistav, tagades 5 aasta elulemuse kuni 45%. Hoolikalt valitud patsientidel võib kopsu- ja maksametastaaside resektsioon tagada 25...35%-lise 5 aasta elulemuse. Elulemuskasu on näidatud ka samaaegse kopsu- ja maksametastaaside resektsiooni, ovariektoomia, lümfadenektoomia ja teiste valitud üksikmetastaaside resektsiooni tulemusena.

- potentsiaalse konversioonita mKRV

Tegemist on palliatiivse raviga, mille eesmärgiks on kasvajarakkude edasise kasvu ning leviku pidurdamine, haiguse progressiooni edasilükkamine ja üldise elulemuse pikendamine, säilitades seejuures patsiendi elukvaliteet. Palliatiivset ravi tehakse üldjuhul mitmes ravireas, ravi muudetakse haiguse progresseerumise või mitteaktsepteeritava toksilisuse tekkimisel. Ravi valikul arvestatakse haiguse kliinilist staatust (sümptomid, primaarse kasvaja asukoht), kasvaja histoloogiat ja molekulaarseid markereid, patsiendist lähtuvaid faktoreid (vanus, üldfüüsiline staatus, kaasuvad haigused, sotsiaalmajanduslik olukord), ravi eesmärki ja raviga seotud asjaolusid (toksilisus, elukvaliteet jne.). Ravi eesmärgid erinevad niinimetatud heas vormis ja kehvast vormis patsientidel.

ESMO 2023 ravijuhis loetleb ja hindab palliatiivravi soovitusi raviridade kaupa.

Kokkuvõttes. Kuigi kolorektaalvähi haigestumus kasvab, siis sellesse suremus on Euroopas alates 2012. aastast languses. Selle taga on söeluuringud ja haiguse varasem avastamine ning efektiivsem ravi. Ka Eestis liigub patsientide elulemus pikenemise suunas, kuid jääb siiski all paljude Euroopa riikide näitajatele. Metastaatilise KRV elulemus on endiselt tagasihoidlik.

Palliatiivses ravis on eesmärgiks võimalikult pikk PFS ja OS. Esimeses ja teises ravireas mKRV standardravi on keemiaravi koos bioloogilise raviga.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Fruquintiniib on vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptori (VEGFR) inhibiitor, mis pärsib uute veresoonte teket ja kasvumist; see mehhanism etendab kasvajate proliferatsioonis olulist rolli. Fruquintiniib on tugevatoimeline ja kõrgeltselektiivne VEGFR-1, VEGFR-2, ja VEGFR-3 inhibiitor. Fruquintiniibi efektiivsust metastaatilise kolorektaalvähi (mKRV) III ja IV rea ravis on uuritud vastavalt FRESCO (Li et al., 2018) ja FRESCO-2 (Dasani et al., 2023) uuringutes, mida on täpsemalt kirjeldatud allpool.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv
uuringugruppide lõikes

*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv
uuringugrupi lõikes ning nende
lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev
ravi jm.*

FRESCO (*Fruquintinib Efficacy and Safety in 3+ Line Colorectal Cancer Patients*)[1] oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline III faasi uuring, mis viidi läbi mKRV patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud pärast standartseid ravikombinatsioone, mis sisaldasid fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaani. Uuringusse kaasati Hiina (mKRV bioloogiliselt sarnane haigus Euroopa patsientidega, viitan siinkphal FRESCO-2 tulemustele) 28 haiglas kokku 416 patsienti, kes randomiseeriti saama suhtes 2:1 kas 5 mg fruquintiniibi (n = 278) või platseebot (n = 138).

Patsientide algtaseme põhilised karakteristikud on esitatud allolevas tabelis. Uuringurühmad olid omavahel üsna hästi tasakaalus, välja arvatud suhteliselt suurem meeste osakaal platseeborühmas võrdluses fruquintiniibi rühmaga (70,3% vs 56,8%). Enamuses patsientidel (>95%) oli tegemist hulgi metastaasidega, sealhulgas maksametastaasid 66,5% patsientidest fruquintiniibi rühmas ja 73,9% platseeborühmas. Patsientide osakaal, kes olid varasemalt saanud ravi VEGFR inhibiitoritega, oli 30,2% fruquintiniibi rühmas vs. 29,7% platseeborühmas. EGFR inhibiitorite osas olid vastavad näitajad 14,4% vs. 13,8%.

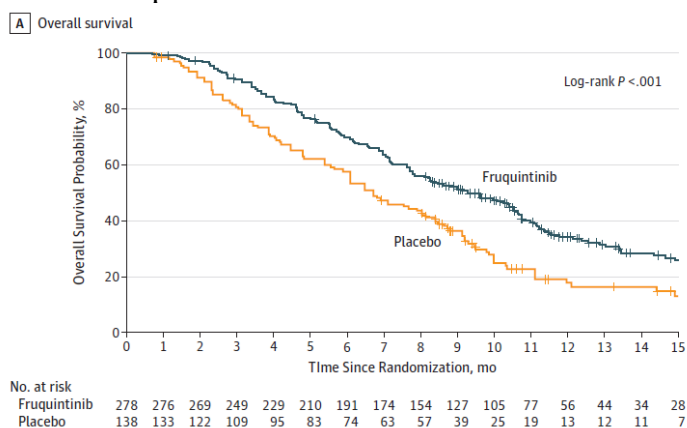
K-*ras* mutatsiooniga patsiente oli 43,5% fruquintiniibi rühmas ja 46,4% platseeborühmas. Haiguse progresseerumise järgselt uuringus jätkasid edasist süsteemravi (keemiaravi, monoklonaalsed antikehad või kinaasi inhibiitorid) 42,4% patsientidest fruquintiniibi rühmas ja 50,7% patsientidest platseeborühmas.

Characteristic	No. (%) ^a	
	Fruquintinib (n = 278)	Placebo (n = 138)
Age, y		
Median (range)	55.0 (23-75)	57.0 (24-74)
<65	228 (82.0)	110 (79.7)
Men	158 (56.8)	97 (70.3)
ECOG performance score of 1 ^b	201 (72.3)	101 (73.2)
Body mass index, median (range)	22.9 (16.0-35.4)	23.1 (15.6-30.9)
Time from first diagnosis to randomization, median (range), y	1.8 (0.1-9.7)	2.0 (0.3-9.8)
Colorectal cancer stage at first diagnosis		
I	8 (2.9)	4 (2.9)
II	34 (12.2)	18 (13.0)
III	118 (42.4)	51 (37.0)
IV	117 (42.1)	63 (45.7)
Missing information	1 (0.4)	2 (1.4)
Primary disease site at first diagnosis		
Colon	147 (52.9)	70 (50.7)
Rectum	125 (45.0)	60 (43.5)
Colon and rectum	6 (2.2)	7 (5.1)
Missing information ^c	0	1 (0.7)
Primary tumor location at first diagnosis		
Left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon, and rectum)	214 (77.0)	115 (83.3)
Right (cecum, ascending colon, and hepatic flexure)	56 (20.1)	21 (15.2)
Left and right	4 (1.4)	0
Unknown	4 (1.4)	1 (0.7)
Missing information	0	1 (0.7)
Multiple metastases	265 (95.3)	134 (97.1)
Liver metastasis	185 (66.5)	102 (73.9)
K-ras wild-type mutation	157 (56.5)	74 (53.6)
Prior antitumor treatment		
Chemotherapy and pharmacological treatment	278 (100)	138 (100)
Radiation therapy	85 (30.6)	39 (28.3)
Surgery	264 (95.0)	125 (90.6)
Prior systemic chemotherapy (second-line or third-line)	190 (68.3)	98 (71.0)
Prior use of VEGF inhibitors ^d	84 (30.2)	41 (29.7)
Prior use of EGFR inhibitors ^e	40 (14.4)	19 (13.8)
Prior chemotherapy with VEGF and EGFR inhibitors ^f		
Neither	167 (60.1)	83 (60.1)
VEGF only	71 (25.5)	36 (26.1)
EGFR only	27 (9.7)	14 (10.1)
Both	13 (4.7)	5 (3.6)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Uuritavaks ravimiks oli fruquintiniib, mida manustati 5 mg üks kord ööpäevas suukaudselt 21 päeva vältel, millele järgnes 7-päevane ravivaba periood (28-päevased tsüklid).
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusravimiks oli platseebo, mida manustati sama skeemi järgi nagu fruquintiniibi.
4.2.4 Uuringu pikkus	Ravi kestis kuni haiguse progresseerumise, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemise või uuringu katkestamiseni. Jälgimisja mediaan fruquintiniibi rühmas oli 13,3 kuud ja platseeborühmas 13,2 kuud.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldelemus.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Uuringu planeeritud analüüsipäeval (17.01.2017), pärast 297 registreeritud surmajuhtu, oli üldelemuse mediaan ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis fruquintiniibi rühmas 9,30 kuud (95% usaldusvahemik 8,18-10,45), võrrelduna 6,57 kuuga platseeborühmas (95% usaldusvahemik 5,88-8,11) (HR surma osas 0,65 [95% usaldusvahemik 0,51-0,83]; log-rank test $P < 0,001$). Sarnane oli tulemus ka protokollijärgses

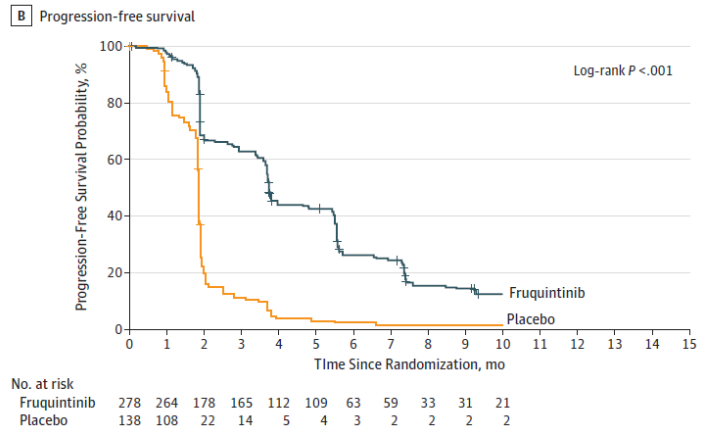
populatsioonis: 9,30 kuud (95% usaldusvahemik 8,18-10,45) fruquintiniibi rühmas vs. 6,80 kuud (95% usaldusvahemik 5,91-8,38) platseeborühmas (HR surma osas 0,66 [95% usaldusvahemik 0,52-0,85]; log-rank test $P = 0,001$).

Üldelulemuse andmed ITT populatsioonis on esitatud alloleval Kaplan-Meieri kõveral.



Eelnevalt määratletud alarühmade analüüsis oli fruquintiniib ITT populatsioonis üldelulemuse kasu osas praktiliselt kõigis rühmades parem, kui platseebo, mis näitab ravimi sarnast oodatavat efektiivsust kõigis mKRV patsientide asjakohastes alarühmades (vanus, ECOG staatus, varasem raviridade arv, varasem ravi VEGFR või EGFR inhibiitoritega, K-RAS mutatsiooni staatus, maksametastaasid, primaarse kasvaja asukoht, jt).

	<p>Figure 3. Subgroup Analyses for Overall Survival (Primary Outcome) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Receiving Fruquintinib vs Placebo (Intent-to-Treat Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th colspan="2">Fruquintinib, No.</th> <th colspan="2">Placebo, No.</th> <th>Hazard Ratio (95% CI)</th> <th>Favors Fruquintinib</th> <th>Favors Placebo</th> <th>P for Interaction</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Deaths</th> <th>Total</th> <th>Deaths</th> <th>Total</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><65</td> <td>151</td> <td>228</td> <td>88</td> <td>110</td> <td>0.56 (0.43-0.73)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.09</td> </tr> <tr> <td>≥65</td> <td>37</td> <td>50</td> <td>21</td> <td>28</td> <td>0.95 (0.55-1.63)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>108</td> <td>158</td> <td>77</td> <td>97</td> <td>0.52 (0.39-0.70)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.06</td> </tr> <tr> <td>Women</td> <td>80</td> <td>120</td> <td>32</td> <td>41</td> <td>0.85 (0.57-1.29)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline ECOG PS</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>50</td> <td>77</td> <td>28</td> <td>37</td> <td>0.50 (0.31-0.79)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.29</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>138</td> <td>201</td> <td>81</td> <td>101</td> <td>0.68 (0.52-0.90)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Time from first metastatic diagnosis to randomization</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤18 Months</td> <td>115</td> <td>163</td> <td>64</td> <td>75</td> <td>0.58 (0.43-0.79)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.64</td> </tr> <tr> <td>>18 Months</td> <td>73</td> <td>115</td> <td>45</td> <td>63</td> <td>0.65 (0.43-0.94)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Number of prior treatment lines on metastatic disease</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤3</td> <td>146</td> <td>221</td> <td>86</td> <td>107</td> <td>0.64 (0.49-0.83)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.87</td> </tr> <tr> <td>>3</td> <td>42</td> <td>57</td> <td>23</td> <td>31</td> <td>0.53 (0.31-0.90)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Previous chemotherapy lines</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2 or 3</td> <td>126</td> <td>190</td> <td>80</td> <td>98</td> <td>0.60 (0.46-0.80)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.50</td> </tr> <tr> <td>>3</td> <td>62</td> <td>88</td> <td>29</td> <td>40</td> <td>0.67 (0.43-1.05)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Prior use of VEGF inhibitors</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>60</td> <td>84</td> <td>35</td> <td>41</td> <td>0.68 (0.45-1.03)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.72</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>128</td> <td>194</td> <td>74</td> <td>67</td> <td>0.60 (0.45-0.80)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Prior use of EGFR inhibitors</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>31</td> <td>40</td> <td>14</td> <td>19</td> <td>0.68 (0.35-1.30)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.75</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>157</td> <td>238</td> <td>95</td> <td>119</td> <td>0.62 (0.48-0.80)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Prior targeted treatments</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No anti-VEGF and no anti-EGFR</td> <td>109</td> <td>167</td> <td>63</td> <td>83</td> <td>0.63 (0.46-0.86)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.71</td> </tr> <tr> <td>Anti-VEGF or anti-EGFR</td> <td>79</td> <td>111</td> <td>46</td> <td>55</td> <td>0.63 (0.43-0.90)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>K-RAS status</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wild type</td> <td>103</td> <td>157</td> <td>56</td> <td>74</td> <td>0.56 (0.40-0.78)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.26</td> </tr> <tr> <td>Mutated</td> <td>85</td> <td>121</td> <td>53</td> <td>64</td> <td>0.75 (0.53-1.07)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Primary tumor site</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Colon</td> <td>98</td> <td>147</td> <td>55</td> <td>70</td> <td>0.68 (0.49-1.07)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.48</td> </tr> <tr> <td>Rectum</td> <td>84</td> <td>125</td> <td>46</td> <td>60</td> <td>0.60 (0.41-0.86)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Colon and rectum</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>0.34 (0.10-1.18)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Primary tumor site at the time of diagnosis^a</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Left side</td> <td>141</td> <td>214</td> <td>91</td> <td>115</td> <td>0.56 (0.43-0.73)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.17</td> </tr> <tr> <td>Right side</td> <td>41</td> <td>56</td> <td>16</td> <td>21</td> <td>0.96 (0.53-1.75)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Metastasis</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Single</td> <td>5</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>1.03 (0.20-5.37)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.60</td> </tr> <tr> <td>Multiple</td> <td>183</td> <td>265</td> <td>107</td> <td>134</td> <td>0.61 (0.48-0.78)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liver metastasis</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>134</td> <td>185</td> <td>85</td> <td>102</td> <td>0.59 (0.45-0.77)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>.43</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>54</td> <td>93</td> <td>24</td> <td>36</td> <td>0.75 (0.46-1.21)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>188</td> <td>278</td> <td>109</td> <td>138</td> <td>0.62 (0.49-0.79)</td> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Group	Fruquintinib, No.		Placebo, No.		Hazard Ratio (95% CI)	Favors Fruquintinib	Favors Placebo	P for Interaction		Deaths	Total	Deaths	Total					Age									<65	151	228	88	110	0.56 (0.43-0.73)	■	■	.09	≥65	37	50	21	28	0.95 (0.55-1.63)	■	■		Sex									Men	108	158	77	97	0.52 (0.39-0.70)	■	■	.06	Women	80	120	32	41	0.85 (0.57-1.29)	■	■		Baseline ECOG PS									0	50	77	28	37	0.50 (0.31-0.79)	■	■	.29	1	138	201	81	101	0.68 (0.52-0.90)	■	■		Time from first metastatic diagnosis to randomization									≤18 Months	115	163	64	75	0.58 (0.43-0.79)	■	■	.64	>18 Months	73	115	45	63	0.65 (0.43-0.94)	■	■		Number of prior treatment lines on metastatic disease									≤3	146	221	86	107	0.64 (0.49-0.83)	■	■	.87	>3	42	57	23	31	0.53 (0.31-0.90)	■	■		Previous chemotherapy lines									2 or 3	126	190	80	98	0.60 (0.46-0.80)	■	■	.50	>3	62	88	29	40	0.67 (0.43-1.05)	■	■		Prior use of VEGF inhibitors									Yes	60	84	35	41	0.68 (0.45-1.03)	■	■	.72	No	128	194	74	67	0.60 (0.45-0.80)	■	■		Prior use of EGFR inhibitors									Yes	31	40	14	19	0.68 (0.35-1.30)	■	■	.75	No	157	238	95	119	0.62 (0.48-0.80)	■	■		Prior targeted treatments									No anti-VEGF and no anti-EGFR	109	167	63	83	0.63 (0.46-0.86)	■	■	.71	Anti-VEGF or anti-EGFR	79	111	46	55	0.63 (0.43-0.90)	■	■		K-RAS status									Wild type	103	157	56	74	0.56 (0.40-0.78)	■	■	.26	Mutated	85	121	53	64	0.75 (0.53-1.07)	■	■		Primary tumor site									Colon	98	147	55	70	0.68 (0.49-1.07)	■	■	.48	Rectum	84	125	46	60	0.60 (0.41-0.86)	■	■		Colon and rectum	6	6	7	7	0.34 (0.10-1.18)	■	■		Primary tumor site at the time of diagnosis ^a									Left side	141	214	91	115	0.56 (0.43-0.73)	■	■	.17	Right side	41	56	16	21	0.96 (0.53-1.75)	■	■		Metastasis									Single	5	13	2	4	1.03 (0.20-5.37)	■	■	.60	Multiple	183	265	107	134	0.61 (0.48-0.78)	■	■		Liver metastasis									Yes	134	185	85	102	0.59 (0.45-0.77)	■	■	.43	No	54	93	24	36	0.75 (0.46-1.21)	■	■		Overall	188	278	109	138	0.62 (0.49-0.79)	■	■	
Group	Fruquintinib, No.		Placebo, No.		Hazard Ratio (95% CI)	Favors Fruquintinib	Favors Placebo	P for Interaction																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	Deaths	Total	Deaths	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Age																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<65	151	228	88	110	0.56 (0.43-0.73)	■	■	.09																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
≥65	37	50	21	28	0.95 (0.55-1.63)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Sex																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Men	108	158	77	97	0.52 (0.39-0.70)	■	■	.06																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Women	80	120	32	41	0.85 (0.57-1.29)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Baseline ECOG PS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
0	50	77	28	37	0.50 (0.31-0.79)	■	■	.29																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
1	138	201	81	101	0.68 (0.52-0.90)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Time from first metastatic diagnosis to randomization																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
≤18 Months	115	163	64	75	0.58 (0.43-0.79)	■	■	.64																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
>18 Months	73	115	45	63	0.65 (0.43-0.94)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Number of prior treatment lines on metastatic disease																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
≤3	146	221	86	107	0.64 (0.49-0.83)	■	■	.87																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
>3	42	57	23	31	0.53 (0.31-0.90)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Previous chemotherapy lines																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
2 or 3	126	190	80	98	0.60 (0.46-0.80)	■	■	.50																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
>3	62	88	29	40	0.67 (0.43-1.05)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Prior use of VEGF inhibitors																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Yes	60	84	35	41	0.68 (0.45-1.03)	■	■	.72																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
No	128	194	74	67	0.60 (0.45-0.80)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Prior use of EGFR inhibitors																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Yes	31	40	14	19	0.68 (0.35-1.30)	■	■	.75																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
No	157	238	95	119	0.62 (0.48-0.80)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Prior targeted treatments																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
No anti-VEGF and no anti-EGFR	109	167	63	83	0.63 (0.46-0.86)	■	■	.71																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Anti-VEGF or anti-EGFR	79	111	46	55	0.63 (0.43-0.90)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
K-RAS status																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Wild type	103	157	56	74	0.56 (0.40-0.78)	■	■	.26																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Mutated	85	121	53	64	0.75 (0.53-1.07)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Primary tumor site																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Colon	98	147	55	70	0.68 (0.49-1.07)	■	■	.48																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Rectum	84	125	46	60	0.60 (0.41-0.86)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Colon and rectum	6	6	7	7	0.34 (0.10-1.18)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Primary tumor site at the time of diagnosis ^a																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Left side	141	214	91	115	0.56 (0.43-0.73)	■	■	.17																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Right side	41	56	16	21	0.96 (0.53-1.75)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Metastasis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Single	5	13	2	4	1.03 (0.20-5.37)	■	■	.60																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Multiple	183	265	107	134	0.61 (0.48-0.78)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Liver metastasis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Yes	134	185	85	102	0.59 (0.45-0.77)	■	■	.43																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
No	54	93	24	36	0.75 (0.46-1.21)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Overall	188	278	109	138	0.62 (0.49-0.79)	■	■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<p>2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Peamised teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (aeg randomiseerimisest haiguse progresseerumise või surmani), objektiivse ravivastuse määr (kinnitatud täielik või osaline ravivastus) ja haiguse kontrolli määr (täielik või osaline ravivastus või stabiilne haigus 8 nädala vältel pärast randomiseerimist).</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Progressioonivaba elulemuse mediaan oli fruquintiniibi rühmas oluliselt pikem, kui platseeborühmas: vastavalt 3,71 kuud [95% usaldusvahemik 3,65-4,63] vs. 1,84 kuud [95% usaldusvahemik 1,81-1,84]; HR haiguse progressiooni või surma osas 0,26 [95% usaldusvahemik 0,21-0,34]; p< 0,001). Progressioonivaba elulemuse andmed ITT populatsioonis on esitatud allolevatel Kaplan-Meieri kõveratel.</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														



Platseeboga võrdluses täheldati fruquintiniibiga ravitud patsientidel ka oluliselt suuremat objektiivse ravivastuse määra (4,7% vs 0%; $p=0,01$; raviviiside erinevus 4,7% [95% usaldusvahemik 2,1%-7,2%]) ja haiguse kontrolli määra (62,2% vs 12,3%; $p<0,001$; raviviiside erinevus 49,9% [95% usaldusvahemik 42,0%-57,8%]). Fruquintiniibi rühmas saavutas täieliku ravivastuse 1 patsient (0,4%; raviviiside erinevus 0,4% [95% usaldusvahemik -0,3%-1,1%]) ning osalise ravivastuse 12 patsienti (4,3%, raviviiside erinevus 4,3% [95% usaldusvahemik 1,9%-6,7%]), võrrelduna mitte ühegi patsiendiga platseeborühmas.

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

FRESCO-2 uuring[2] oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring, mis viidi läbi 14 riigi (Põhja-Ameerika, Euroopa (k.a. Eesti), Austraalia ja Aasia) 124 haiglas. Uuringusse kaasati 18-aastased ja vanemad patsiendid (≥ 20 -aastased Jaapanis), kellel oli histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud metastaatiline kolorektaalne adenokartsinoom, ja kes olid varem saanud kõiki standardseid heakskiidetud keemia- ja sihtmärkravil põhinevaid raviskeeme (fluoropürimidiin, oksaliplatiin, irinotekaan, VEGF inhibiitor ja EGFR inhibiitor) ning kelle haigus oli progresseerunud pärast ravi trifluridiin–tipiratsiili või regorafeniibi või mõlemaga, või kes ei talunud neid ravimeid. Kokku viidi uuring läbi 691 patsiendil, kellest 461 said fruquintiniibi ja 230 platseebot (randomiseerimine suhtes 2:1).

Patsientide algaseme põhilised karakteristikud on esitatud allolevas tabelis. Uuringurühmad olid omavahel heas tasakaalus. Patsientide mediaanvanus oli mõlemas uuringurühmas 64 aastat; 63% patsientidest esines *RAS* mutatsiooniga kasvaja ja 72% patsientidest (74% patsientidest fruquintiniibi rühmas ja 68% patsientidest platseeborühmas) oli tegemist

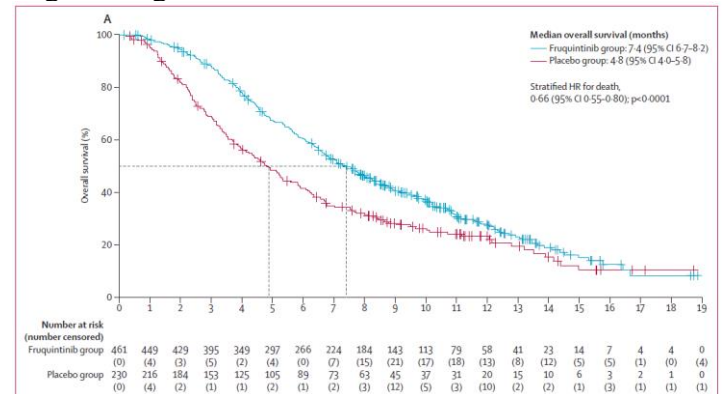
	<p>maksametastaasidega. Varasemate raviridade mediaan metastaatilise haiguse tõttu oli 4 (interkvartiilide vahemik 3–6); 73% patsientidest olid metastaatilise haiguse tõttu saanud enam kui 3 varasemat ravirida. 96% patsientidest olid saanud varasemalt VEGF inhibiitoreid ja 39% EGFR inhibiitoreid ning kõik patsiendid olid varasemalt saanud ravi kas trifluridiin–tipiratsiiliga (52%), regorafeniibiga (8%) või mõlemaga (39%).</p>
--	---

	Fruquintinib group (n=461)	Placebo group (n=230)
Age, years		
Median	64 (56–70)	64 (56–69)
≥65	214 (46%)	111 (48%)
Sex		
Female	216 (47%)	90 (39%)
Male	245 (53%)	140 (61%)
Race		
White	367 (80%)	192 (83%)
Asian	43 (9%)	18 (8%)
Black or African American	13 (3%)	7 (3%)
Other	38 (8%)	13 (6%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	20 (4%)	14 (6%)
Not Hispanic or Latino	405 (88%)	202 (88%)
Not reported or unknown	36 (8%)	14 (6%)
Region		
North America	82 (18%)	42 (18%)
Europe	329 (71%)	166 (72%)
Japan	40 (9%)	16 (7%)
Australia	10 (2%)	6 (3%)
ECOG performance status score*		
0	196 (43%)	102 (44%)
1	265 (57%)	128 (56%)
Primary site at first diagnosis		
Colon left	192 (42%)	92 (40%)
Colon right	97 (21%)	53 (23%)
Colon left and right	4 (1%)	2 (1%)
Colon unknown	25 (5%)	13 (6%)
Rectum	143 (31%)	70 (30%)
Liver metastases		
Yes	339 (74%)	156 (68%)
No	122 (26%)	74 (32%)
Duration of metastatic disease, months†		
≤18	37 (8%)	13 (6%)
>18	424 (92%)	217 (94%)
RAS status		
Wild type	170 (37%)	85 (37%)
Mutant	291 (63%)	145 (63%)
BRAFV600E mutation		
No	401 (87%)	198 (86%)
Yes	7 (2%)	10 (4%)
Other or unknown	53 (11%)	22 (10%)
Microsatellite or mismatch repair status		
MSS or pMMR	427 (93%)	215 (93%)
MSI-H or dMMR	5 (1%)	4 (2%)
Unknown	29 (6%)	11 (5%)

(Table 1 continues in next column)

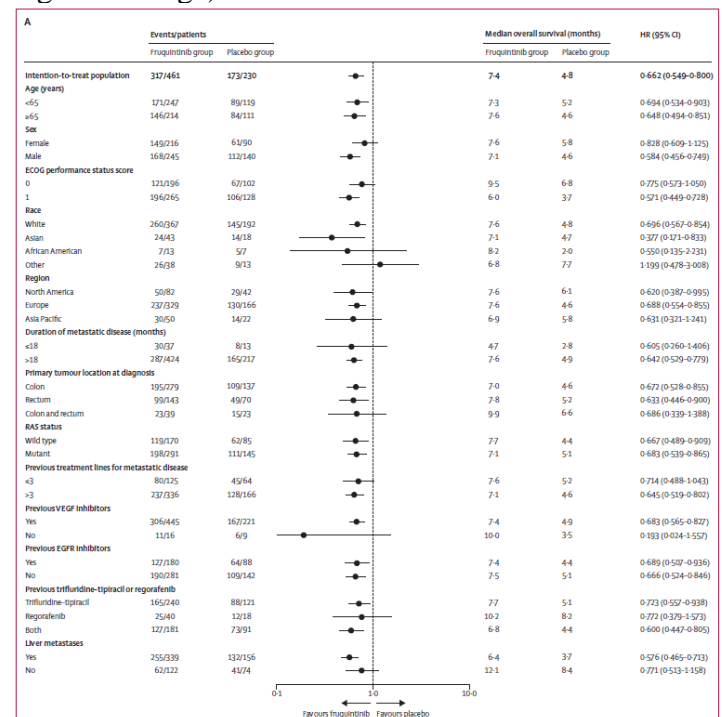
	Fruquintinib group (n=461)	Placebo group (n=230)
	(Continued from previous column)	
	Number of previous treatment lines in metastatic disease	
Median	4 (3–6)	4 (3–6)
≤3	125 (27%)	64 (28%)
>3	336 (73%)	166 (72%)
	Previous therapies	
VEGF inhibitor	445 (97%)	221 (96%)
EGFR inhibitor	180 (39%)	88 (38%)
Immune checkpoint inhibitor	21 (5%)	11 (5%)
BRAF inhibitor	9 (2%)	7 (3%)
	Previous trifluridine-tipiracil or regorafenib	
Trifluridine-tipiracil	240 (52%)	121 (53%)
Regorafenib	40 (9%)	18 (8%)
Both	181 (39%)	91 (40%)
	Data are n (%) or median (IQR). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. MSS=microsatellite stable, pMMR=proficient mismatch repair. MSI-H=microsatellite instability-high, dMMR=deficient mismatch repair. VEGF=vascular endothelial growth factor. EGFR=epidermal growth factor receptor. *ECOG performance status scores range from 0 to 5, with 0 indicating fully active and higher scores indicating greater disability. †Duration of metastatic disease=(date of randomisation – date of diagnosis of metastatic disease)/30-4375.	
	Table 1: Baseline characteristics in the intention-to-treat population	
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Patsiendid said uuringus fruquintiniibi (5 mg kapslina) või sobivat platseebot suukaudselt üks kord ööpäevas 28-päevase tsükli päevadel 1–21 koos parima toetava raviga. Parim toetav ravi oli määratletud kohaliku praktika kohaselt.	
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusravimiks oli platseebo, mida manustati sama skeemi järgi nagu fruquintiniibi.	
4.2.4 Uuringu pikkus	Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumise, surma, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemise, patsiendipoolse osalemise nõusoleku tagasivõtmise, uurijapoolse patsiendi osalemise lõpetamise või uuringu lõpetamise või katkestamiseni. Patsientide viimine ühest uuringurühmast teise ei olnud lubatud. Jälgimisaja mediaan fruquintiniibi rühmas oli 11,3 kuud (interkvartiilide vahemik 9,0–14,2) ja platseeborühmas 11,2 kuud (8,7–15,5). Uuringu lõppanalüüs viidi läbi pärast 490 (71% patsientidest) surmajuhu registreerimist (317 [69%] fruquintiniibi rühmas ja 173 [75%] platseeborühmas).	
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldelulemus.	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Üldelulemuse mediaan oli 7,4 kuud (95% usaldusvahemik 6,7–8,2) fruquintiniibi rühmas võrrelduna 4,8 kuuga (4,0–5,8) platseeborühmas (absoluutne erinevus 2,6 kuud; HR 0,66, 95%	

usaldusvahemik 0,55–0,80; $p < 0,0001$). Üldelulemuse Kaplan-Meieri kõverad (vt allpool) näitavad varast lahknemist fruquintiniibi rühma kasuks, mis säilis kogu uuringu vältel.



Patsientide osakaal, kes olid 9 kuud pärast ravi alustamist elus, oli 41% (95% usaldusvahemik 36–46%) fruquintiniibi rühmas ja 28% (22–34%) platseeborühmas.

Eelnevalt määratletud alarühmade analüüsis oli fruquintiniib üldelulemuse kasu osas praktiliselt kõigis rühmades parem, kui platseebo, mis näitab ravimi sarnast oodatavat efektiivsust kõigis mKRV patsientide asjakohastes alarühmades (vanus, ECOG staatus, metastaatilise haiguse kestvus, varasem ravi VEGFR või EGFR inhibiitoritega, RAS mutatsiooni staatus, maksametastaasid, primaarse kasvaja asukoht, varasem ravi trifluridiin–tipiratsiiliga või regorafeniibiga).

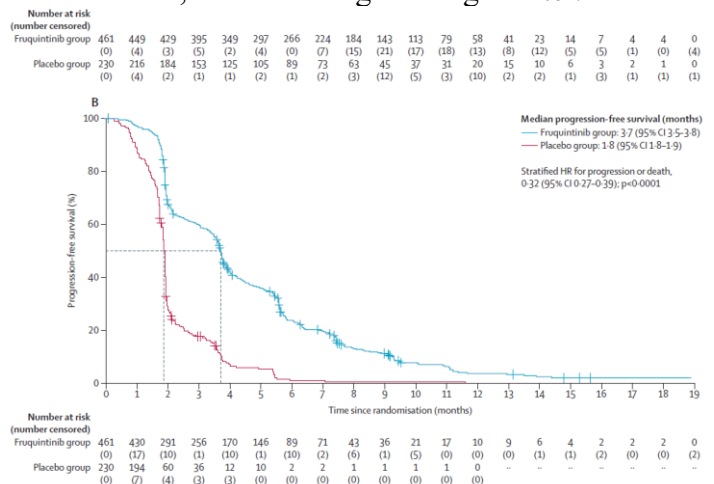


4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

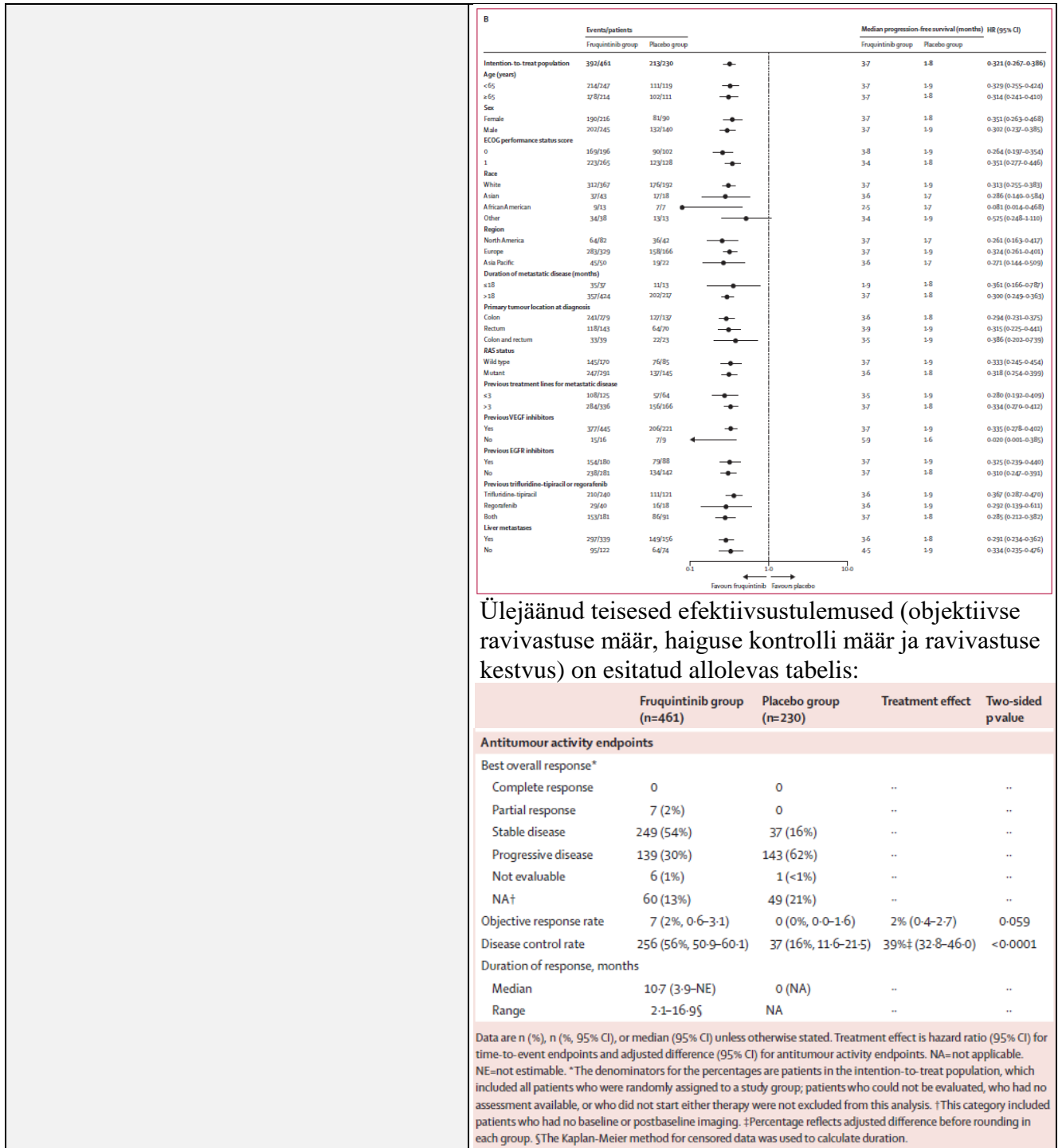
Peamine teisene tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mis oli määratletud kui aeg randomiseerimisest kuni esimese dokumenteeritud haiguse progresseerumiseni uurija hinnangul RECIST (versioon 1.1) alusel või surm mistahes põhjusel, ükskõik kumb neist saabus varem. Ülejäänud teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (patsientide osakaal, kellel parim ravivastus oli täielik ravivastus või osaline ravivastus), haiguse kontrolli määr (patsientide osakaal, kellel parim ravivastus oli täielik ravivastus, osaline ravivastus või stabiilne haigus vähemalt 7 nädala vältel), ravivastuse kestus (aeg täieliku või osalise ravivastuse esimesest registreerimisest kuni haiguse radiograafilise progresseerumise või surmani, ükskõik kumb neist saabus varem) ja ohutus.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli fruquintiniibi rühmas 3,7 kuud (95% usaldusvahemik 3,5–3,8) võrrelduna 1,8 kuuga (1,8–1,9) platseeborühmas (absoluutne erinevus 1,9 kuud; HR 0,32, 95% usaldusvahemik 0,27–0,39; $p < 0,0001$). Ka progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (vt allpool) näitasid varast lahknemist fruquintiniibi rühma kasuks, mis säilis kogu uuringu vältel.



Eelnevalt määratletud alarühmade analüüsis progressioonivaba elulemuse osas oli fruquintiniib sarnaselt üldelulemuse analüüsile parem kui platseebo praktiliselt kõigis alarühmades, mis näitab ravimi sarnast oodatavat efektiivsust kõigil mKRV patsientidel.



Ülejäänud teised efektiivsustulemused (objektiivse ravivastuse määr, haiguse kontrolli määr ja ravivastuse kestvus) on esitatud allolevas tabelis:

	Fruquintinib group (n=461)	Placebo group (n=230)	Treatment effect	Two-sided p value
Antitumour activity endpoints				
Best overall response*				
Complete response	0	0
Partial response	7 (2%)	0
Stable disease	249 (54%)	37 (16%)
Progressive disease	139 (30%)	143 (62%)
Not evaluable	6 (1%)	1 (<1%)
NA†	60 (13%)	49 (21%)
Objective response rate	7 (2%, 0.6-3.1)	0 (0%, 0.0-1.6)	2% (0.4-2.7)	0.059
Disease control rate	256 (56%, 50.9-60.1)	37 (16%, 11.6-21.5)	39%‡ (32.8-46.0)	<0.0001
Duration of response, months				
Median	10.7 (3.9-NE)	0 (NA)
Range	2.1-16.9§	NA

Data are n (%), n (%), 95% CI, or median (95% CI) unless otherwise stated. Treatment effect is hazard ratio (95% CI) for time-to-event endpoints and adjusted difference (95% CI) for antitumour activity endpoints. NA=not applicable. NE=not estimable. *The denominators for the percentages are patients in the intention-to-treat population, which included all patients who were randomly assigned to a study group; patients who could not be evaluated, who had no assessment available, or who did not start either therapy were not excluded from this analysis. †This category included patients who had no baseline or postbaseline imaging. ‡Percentage reflects adjusted difference before rounding in each group. §The Kaplan-Meier method for censored data was used to calculate duration.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendusõhisuse andmed ravi ohutuse kohta


4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

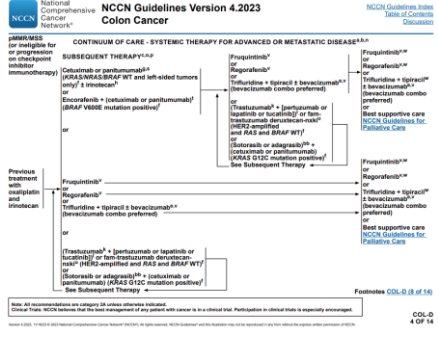
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed FRESCO-2 uuringus on esitatud allolevas tabelis:

	Fruquintinib group (n=456)		Placebo group (n=230)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
At least one adverse event				
Any	451 (99%)	286 (63%)	213 (93%)	116 (50%)
Hypertension	168 (37%)	62 (14%)	20 (9%)	2 (1%)
Asthenia	155 (34%)	35 (8%)	52 (23%)	9 (4%)
Decreased appetite	124 (27%)	11 (2%)	40 (17%)	3 (1%)
Diarrhoea	110 (24%)	16 (4%)	24 (10%)	0
Hypothyroidism	94 (21%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Fatigue	91 (20%)	18 (4%)	37 (16%)	2 (1%)
Hand-foot syndrome	88 (19%)	29 (6%)	6 (3%)	0
Abdominal pain	83 (18%)	14 (3%)	37 (16%)	7 (3%)
Nausea	79 (17%)	3 (1%)	42 (18%)	2 (1%)
Proteinuria	79 (17%)	8 (2%)	12 (5%)	2 (1%)
Constipation	78 (17%)	2 (<1%)	22 (10%)	0
Dysphonia	74 (16%)	0	12 (5%)	0
Stomatitis	67 (15%)	8 (2%)	8 (3%)	1 (<1%)
Vomiting	66 (14%)	7 (2%)	28 (12%)	4 (2%)
Mucosal inflammation	62 (14%)	2 (<1%)	6 (3%)	0
Weight decrease	56 (12%)	3 (1%)	21 (9%)	1 (<1%)
Arthralgia	50 (11%)	4 (1%)	10 (4%)	0
Aspartate aminotransferase increase	48 (11%)	10 (2%)	11 (5%)	3 (1%)
Alanine aminotransferase increase	47 (10%)	14 (3%)	9 (4%)	1 (<1%)
Back pain	47 (10%)	6 (1%)	17 (7%)	3 (1%)
Pyrexia	46 (10%)	2 (<1%)	23 (10%)	0
Serious adverse events				
Any	172 (38%)	163 (36%)†	88 (38%)	85 (37%)†
Adverse events leading to death‡				
Any	49 (11%)	49 (11%)	45 (20%)	45 (20%)
Adverse events of special interest				
Any	368 (81%)	169 (37%)§	122 (53%)	44 (19%)§
Hypertension	175 (38%)	64 (14%)	20 (9%)	2 (1%)
Dermatological toxicity	157 (34%)	31 (7%)	27 (12%)	1 (<1%)
Thyroid dysfunction	123 (27%)	2 (<1%)	4 (2%)	0
Hepatic function abnormal	113 (25%)	38 (8%)	44 (19%)	21 (9%)
Infection	96 (21%)	30 (7%)	29 (13%)	13 (6%)
Proteinuria	80 (18%)	8 (2%)	12 (5%)	2 (1%)
Haemorrhage	65 (14%)	8 (2%)	22 (10%)	4 (2%)
Embolic and thrombotic events	21 (5%)	14 (3%)	5 (2%)	2 (1%)
Gastrointestinal perforation	16 (4%)	10 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Left ventricular ejection fraction decrease	5 (1%)	4 (1%)	6 (3%)	2 (1%)
Data are n (%). Listed are adverse events of any grade that occurred in at least 10% of patients, grade 3 or worse events that occurred among these events, and adverse events of special interest by category. *Of five patients assigned to the fruquintinib group, three did not receive fruquintinib treatment, and two patients received placebo instead; in the placebo group, two patients did not receive treatment. †Most frequent (≥2%) grade 3 or worse serious adverse events with fruquintinib compared with placebo were pneumonia (2% vs <1%) and abdominal pain (2% vs 1%). ‡Disease progression was the most frequently reported term leading to death in each group (7% in the fruquintinib group and 13% in the placebo group). §Most frequent (>5%) grade 3 or worse adverse events of special interest with fruquintinib compared with placebo were hypertension (14% vs 1%) and hand-foot syndrome (incorporated in dermatological toxicity; 6% vs 0%).				
	Kokku täheldati vähemalt ühte kõrvaltoimet 99% patsientidest fruquintiniibi rühmas ja 93% patsientidest platseeborühmas. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed oli hüpertensioon, mida registreeriti 37% patsientidest fruquintiniibi rühmas ja 9% patsientidest platseeborühmas ning asteenia 34% patsientidest fruquintiniibi rühmas ja 23% platseeborühmas.			
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Kõrvaltoimeid, mida täheldati <10% fruquintiniibi saanud patsientidest, ei ole uuringu publikatsioonis välja toodud.			
Rasked kõrvaltoimed ja võimalikud tüsistused	Kolmanda või neljanda raskusastme kõrvaltoimeid täheldati 63% patsientidest fruquintiniibi rühmas ja 50% patsientidest platseeborühmas; kõige sagedasemad olid hüpertensioon (14% fruquintiniibi			

	<p>rühmas vs. 1% platseeborühmas), asteenia (8% vs. 4%) ja käte-jalgade sündroom (6% vs. 0%). Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid registreeriti 11% patsientidest, kes said fruquintiniibi, ja 20% patsientidest, kes said platseebot; kõige sagedasem surmale viinud kõrvaltoime oli mõlemas rühmas haiguse progresseerumine (7% vs. 13%). Uurijate hinnangul raviga otseselt seotud kõrvaltoimeteks, mis viisid surmale, olid 1 sooleperforatsiooni juht fruquintiniibi rühmas ja 1 südameseiskuse juht platseeborühmas. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli mõlemas uuringurühmas sarnane.</p>
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p>	
<p>Kõrvaltoimete korral kasutati FRESCO-2 uuringus kas annuse edasilükkamist, annuse vähendamist või ravi katkestamist. Annuse edasilükkamist kõrvaltoimete tõttu kasutati 47% patsientidest (213/456) fruquintiniibi rühmas ja 27% patsientidest (61/230) platseeborühmas. Annust vähendati kõrvaltoimete tõttu 24% (110/456) patsientidest fruquintiniibi rühmas, võrrelduna 4% (9/230) platseeborühmas; kõige sagedasemad annuse vähendamisele viinud kõrvaltoimeteks fruquintiniibi rühmas oli käte-jalgade sündroom (5% [24/456] patsientidest), hüpertensioon (4% [17/456] ja asteenia (4% [16/456] patsientidest). Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 20% (93/456) patsientidest, keda raviti fruquintiniibiga, ja 21% (49/230) patsientidest, kes said platseebot; kõige sagedasem ravi katkestamisele viinud kõrvaltoime fruquintiniibi rühmas oli asteenia (2% [7/459] patsientidest).</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
<p>Vastavad andmed on esitatud ülalpool FRESCO ja FRESCO-2 uuringute kokkuvõtetenä.</p>	
<p>8. novembril 2023 väljastati fruquintiniibile müügiluba Ameerika Ühendriikides. Euroopas on oodata müügiloa väljastamise suvel 2024.</p>	

<p>5. Tõendus põhine võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p>		
<p>5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu <i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i></p>		
<p>Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i></p>	<p>Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i></p>	<p>Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i></p>
<p>1. Soodusravim</p>	<p>Trifluridiin-tipiratsiil (TAS-102)</p>	<p>Tervisekassa poolt kompenseeritav metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas ravireas</p>
<p>2.</p>		

3.			
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendusmaterjali tase
1. 1. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (Cervantes et al, 2022)	2022	ESMO raport: https://www.esmo.org/oncology-news/fruquintinib-prolongs-survival-compared-with-placebo-in-heavily-pretreated-patients-with-refractory-mcrn	IA ESMO-MCBS v1.1 skoor: Trifluridiin-tipiratsiil kombinatsioonis bevatsizumabiga : 4 Monoteraapia: 3
			
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. (NCCN	Version 4.2023	NCCN juhised soovitud metastaseerunud käärsoolevähi raviks.	

Guidelines).			
--------------	--	--	--

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Otsesed võrdlusuuringud puuduvad. Kaudsed võrdlusandmed:

Ravim	üldelulemus	Progressiooni vaba elulemus	Ravivastuse määr%	Gr3 Kõrvaltoimete osakaal %	Refereeritud uuring
Trifluridine-tipiracil + bevatsizumab	10.8 kuud	5.6	6.1	72.4	SUNLIGHT
Trifluridine-tipiracil	7.5 kuud	2.4	1.2	69.5	SUNLIGHT
Fruquintiniib	9.3	3.7	4.7	63	FRESCO
Fruquintiniib	7.4	3.7	7.0	63	FRESCO-2

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus
Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Tegemist on suukaudse ravimiga, seetõttu piirdub teenuse osutamine ravimi väljaandmisega/väljakirjutamisega patsiendile ambulatoorsel visiidil.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Põhja–Eesti Regionaalhaigla Ida–Tallinna Keskhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum Pärnu (PERHi partnerhaigla) Ida-Viru Keskhaigla (TÜKi partnerhaigla) Kuressaare (ITK partnerhaigla) Hiiumaa (PERHi tütarhaigla)</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse</p>	<p>ambulatoorne keemiaravi osakond</p>

ambulaatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	218R onkoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Ei ole asjakohane, tegemist on suukaudse ravimiga.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Kogemus olemas. Täiendava väljaõppe vajadus puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Valmisolek on kohene.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Uus ravim, varasemalt Eestis kasutatud vaid kliinilise uuringu raames
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Haigekassa THT-de statistika põhjal on teenuseosutajad Põhja–Eesti Regionaalhaigla Ida–Tallinna Keskhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-

8.6 Ravi tulemused Eestis	Paraku täpsed andmed ravitulemuste osas Eesti kohta puuduvad. Saame viidata kliinilisele uuringule FRESCO-2, milles osalesid ka Eesti patsiendid.
---------------------------	---

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Fruquintiniibi 5mg pakendis on 21 kapslit (annus on vajalik ravi alustamiseks). Fruquintiniibi 1mg pakendis on 21 kapslit (annus on vajalik raviannuse vähendamiseks kõrvaltoimete tõttu). Taotluses on eeldatud, et raviarvele kodeeritakse 28-päevase perioodi kohta üks 5 mg pakend või maksimaalselt neli 1 mg pakendit.	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	30	4	120
2. aasta	30	4	120
3. aasta	30	4	120
4. aasta	30	4	120
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Aastas diagnoositakse Eestis ca 220 mKRV juhtu (esmasel diagnoosimisel on kaugmetastaasidega ligi veerand juhtudest ning 20-50% lokaalsena diagnoositud kasvajatelt hiljem metastaseeruvad). Kolmanda rea palliatiivravi saajaid on neist 1/5. Orienteeruvad arvutused ravimahtude osas oleks järgmised: - palliatiivravi 3. ja 4. ravirea patsientide ravi kestvus fruiqitiniibiga orienteeruvalt 3,7 kuud (PFS 3,7) ehk keskmiselt 4 teenuskorda kui radioloogiline kontroll teostatakse peale 4. ravikuuri. Oleme valmis täpsemalt prognoosi põhjendama ning ühiselt arutama Tervisekassaga taotluse käsitlemise käigus.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahe <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
Sihtasutus Põhja-Eesti	Onkoloogia	50%	

Regionaalhaigla		
Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	24%
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	26%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tervishoiuteenused ei lisandu kuivõrd ravi trifluridiin-tipiratsiiliga (TAS-102) ehk Lonsurf iga on kasutusel ja sisaldub juba rahastuses.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Sama
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Jah, tuleb osaliselt asendada ravi trifluridiin-tipiratsiili (TAS-102) ehk Lonsurf iga
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Ei
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja</i>	Uute tervishoiuteenuste lisandumist ei kaasne.

<i>ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Sama
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehest on avaldatud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Sellised otsesed andmed frimantiniibi kohta puuduvad, samas võib eeldada, et parema efektiivsuse tõttu võrdluses praegu kasutatava raviga ning ravi parema talutavuse tõttu, võivad suurem osa patsiente olla võimelised ravi ajal oma igapäevatööd jätkama.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Andmed puuduvad.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Ravimi hinna ja eelarvemõju prognoosi ning kulutõhususe analüüsi esitab ravimi müügiloahoidja esindaja Eestis Takeda Pharma OÜ).

Ravimifirma Takeda on valmis konstruktiivseteks läbirääkimisteks Tervisekassaga ravimi hinna osas sõltuvalt ravimi kuluefektiivsuse analüüsi tulemustest mKRV patsientide 3.-4. ravirea ravis.

11.2. Tervishoiuökonoamilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist Tervisekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonoamilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt Tervisekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonoamiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonoamilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kättesaadav [siit](#)

<i>esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i>		
Esitab ravimi tootja Takeda.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;</i> <i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i> <i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Vastused esitatud küsimustele: 1) Ei ole saavutatav. 2) Teenus on suunatud vähktõve ravimisele. Oodatavaks tulemuseks on patsiendi püsimine elus ja võimalikult hea elukvaliteediga, ravim on lisaks efektiivsusele ka paremini talutav, kui mitmed analoogid (mis rahvusvahelistes ravijuhistes kirjeldatud kuid Eestis rahastuseta). Väga oluliseks lisakasutuse komponendiks on see, et tegemist on suukaudse ravimiga mis ei nõu sagedasi haiglaviisiite. 3) Kuna tegemist on levinud pahaloomulise kasvaja raviks mõeldud ravimiga, siis ei ole patsientide omaosalus õigustatud.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või</i>	Madal

<i>tugispetsialisti poolt.</i>	
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõeäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Madal
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Madal
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Lisatingimuste kohaldamine on vajalik.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Samad, mis teenusel 218R.	

13. Kasutatud kirjandus

1. Li, J., 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): p. 2486-2496.
2. Dasari, A., et al., *Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study*. Lancet, 2023. **402**(10395): p. 41-53.
3. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>
4. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2022. https://tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 4.2023-https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
6. <https://www.esmo.org/oncology-news/fruquintinib-prolongs-survival-compared-with-placebo-in->

heavily-pretreated-patients-with-refractory-mcrc

Taotluse esitamise kuupäev	30. november 2023
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	

1. Li, J., 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): p. 2486-2496.
2. Dasari, A., et al., *Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study*. Lancet, 2023. **402**(10395): p. 41-53.