

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur kood 309 (Nintedanib)
Taotluse number	1075

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Nintedanib (Vargatef) kombinatsioonis dotsetakseeliga on näidustatud lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi.

Antud teenuse osutamise näidustus on õige ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluse aluseks on juhuslikustatud 3-faasi uuring LUME-Lung 1. on 3-faasi uuring, mis võrdleb nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni dotsetakseeli monoterapiaga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina. (vt taotluse tabel 3.2)

2.2. ravijuhiste järgi;

Kuna tegemist on ravimiga, mis sai Euroopas heakskiidu ja näidustuse 2014 aasta detsembris, siis hetkel on ta lisatud ainult Saksamaa kopsuvähi ravijuhisesse- DGHO / Onkopedia Guidelines 2015 (1).

NICE avaldab teemakohase nintedaniibi raporti mais 2015.

ESMO ravijuhise täiendus tuleb oktoobris 2015.

Vastavalt ASCO (American Society for Medical Oncology) 2014 aasta soovitudele on kliiniliselt olulise kasuga tegemist siis, kui võrreldes standardse raviga pikendab uus ravim mittelamerakulise kopsuvähiga haigete üldist elulemust 3-4 kuud.

LUME-Lung 1 uuringu põhjal pikendab nintedaniibi lisamine dostetakseelile II valiku ravis adenokartsinoomiga kopsuvähi patsientidele üldist elulemust 2,3 kuud, mis on oluline kasu antud patsientidele.

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

Vastavalt ASCO (American Society for Medical Oncology) 2014 aasta soovitudele on kliiniliselt olulise kasuga tegemist siis, kui võrreldes standardse raviga pikendab uus ravim mittelamerakulise kopsuvähiga haigete üldist elulemust 3-4 kuud.

LUME-Lung 1 uuringu põhjal pikendab nintedaniibi lisamine dostetakseelile II valiku ravis adenokartsinoomiga kopsuvähi patsientidele üldist elulemust 2,3 kuud, mis on oluline kasu antud patsientidele.

Tähtsaim tulemus patsiendile on üldise elulemuse pikenemine, mida antud teenusega kasutamise ka saavutatakse.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Kõige sagedamini teatatud nintedaniibi-spetsiifilised kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, maksaensüümide (ALAT ja ASAT) tõus ja oksendamine. Tabelis on esitatud kokkuvõtte kõrvaltoimetest organsüsteemi klasside kaupa.

Tabel 3. Kõrvaltoimete kokkuvõtte sageduskategooria järgi.

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100, < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000, < 1/100)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Febriilne neutropeenia, abstsessid, sepsis	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (sealhulgas febrilne neutropeenia)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isu vähenemine, elektrolüüditasakaalu häire	Vedelikupuudus	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia		
Vaskulaarsed häired	Veritsus ¹⁾	Venoosne trombemboolia, hüpertensioon	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu		Perforatsioon ¹⁾
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi tõus, aspartaadi aminotransferaasi tõus, aluselise fosfataasi väärtuse suurenemine veres	Hüperbilirubineemia	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Mukosiit (kaasa arvatud stomatiit), lööve		

¹⁾ Nintedaniibi ja dostetakseeli kombinatsiooniga ravitud patsientidel ei olnud sagedus suurem kui platseebo ja dostetakseeli kombinatsiooniga ravitud patsientidel.

Kõrvaltoimed (raskusastmega ≥ 3), mida nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni puhul esines võrreldes dotsetakseeli ja platseebo kombinatsiooniga rohkem olid: kõhulahtisus (6,6% vs 2,6%), alaniinaminotransferaasi tõus (7,8% vs 0,9%), aspartaataminotransferaasi tõus (3,4% vs 0,5%).

2.5 Teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

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

Nintedanib (Vargatef) kombinatsioonis dotsetakseeliga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Erlotiniib monoteeraapia

Pemetrekseed monoteeraapia

Dotsetakseel monoteeraapia

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Kuna tegemist on ravimeetodiga, mis on äsja saanud heakskiidu ja näidustuse EL-s, ei ole seda ravimit ravijuhistesse jõutud laialdaselt veel sisestada.

NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/>) avaldab teemakohase nintedaniibi raporti mais 2015.

Nintedanib on Euroopas lisatud ainult Saksamaa Kopsuvähi ravijuhisesse (1)

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Nintedaniibi kogemus Eestis praktiliselt puudub.

Euroopas on nintedaniib ravikogemus teadaolevalt Saksamaal.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

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

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

I valiku keemiaravi saab ligikaudu 132 adenokartsinoomiga patsienti aastas.

Ligikaudu 50% patsientidest sobivad kirjanduse põhjal järgnevas II valiku keemiaraviks. Seega vajaksid Eestis II valiku ravi ligikaudu 66 kopsu adenokartsinoomiga patsienti aastas.

Lisaks erinevatele II valiku alternatiividele on Eestis võimalik adenokartsinoomiga patsientidel kasutada säilitusravi pemetrekseediga (ca 50% haigetest). Seega vajaksid nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni ligikaudu 33 inimest aastas.

Arvestades kopsu adenokartsinoomi esinemissageduse tõusutrendi ning täpsemat histoloogilist diagnostikat võib järgnevatel aastatel adenokartsinoomiga patsientide arv suurenedada.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Vargatef kombinatsioonis dotsetakseeliga on näidustatud lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi.

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

9.1. teenuse osutaja;

Teenust saab rakendada nõuetele vastavas vähiravi keskuses

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

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivraviteenuse võimalus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord)

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Pole oluline. Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; Konkreetseid juhiseid ei ole. Mahud sõltuvad mitteväikerakulise kopsuvähi adenokartsinoomiga patsientide arvust.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse osutajad on valmis planeeritavaks ravimuudatuseks.

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

Nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni lisamisel kopsukasvajate kemoteraapiakuuri (kood 309R) loetellu täieneb II valiku ravi üldist elulemust pikendava ravivõimalusega.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur kood 309R (nintedaniib)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<i>Taotluse aluseks on juhuslikustatud 3-faasi uuring LUME-Lung 1. on 3-faasi uuring, mis võrdleb nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni dotsetakseeli monoterapiaga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina.</i>	Vt taotlus 4.1
Senine praktika Eestis	Puudub	
Vajadus	Nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni lisamisel kopsukasvajate kemoterapiakuuri (kood 309R) loetellu täieneb II valiku ravi üldist elulemust pikendava ravivõimalusega.	
Muud asjaolud	Teenus osutavad onkoloogid	
Kohaldamise tingimuste lisamine	<i>Eri kohaldamise tingimusi vastava teenuse osutamiseks ei ole vaja.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

1. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143–55.
2. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Novello S, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M; LUME-Lung 1 Study Group. *Eur J Cancer*. 2015 Feb;51(3):317-26. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.015. Epub 2014 Dec 17.
Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	
Taotluse number	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
 - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
 - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
 - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
 - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.
7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja		
Teenuse alternatiivid		
Kulutõhusus		
Omaosalus		
Vajadus		
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused		
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta		

8. Kasutatud kirjandus

Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta

taotlus nr	<i>Taotlus nimetus</i>	teenuse vastavus tervishoiu arengukavadele	kindlustatud isikute omaosaluse kohaldamise lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikindlustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimustest	teenuse vastavus Eestis aktsepteeritud eetikaprintsiipidele	teenuse osutamiseks vajaliku infrastruktuuri olemasolu jätkusutlikkuse ja kvaliteedi tagamiseks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatulolulus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoiu poliitiline prioriteetsus	Märkuseid
	<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saarakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprintsiipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei oleolemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiutöötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiutöötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/väheoluline eriala arengu seisukohalt</i>	<i>prioriteetne/vajalik/või vajalikkuskaheldav</i>		