

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	<i>Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur 324R, ravimi nab-paklitakseel lisamine kompleksshinda</i>
Taotluse number	976

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;
2. Tõendus põhiseus
 - 2.1. kliiniliste uuringute järgi: *näidustus teenuse osutamiseks põhineb ühel kvaliteetsel III faasi kliinilisel uuringul (tõendus põhiseus kategoria B), mida on kirjeldatud taotluse punktis 3.1. Nab-paklitakseel kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud pankrease metastaatilise adenokartsinoomi raviks esimeses ravireas.*
 - 2.2. ravijuhiste järgi: *Ameerika Ühendriikide NCCN ravijuhises on nab-paklitakseeli kombinatsioon gemtsitabiiniga üheks esmavaliku ravivõimalustest pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga heas üldseisundis patsientidele (kategoria I). Euroopa Raviameti inimravimite komiteelt saadud positiivne hinnang novembris 2013.*
 - 2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega: *oodatavad ravitulemused on korrektselt ja kokkuvõtlikult toodud taotluse punktis 3.4. Nab-paklitakseeli lisamine kombinatsiooni gemtsitabiiniga pikendab patsientide üldist elulemust, samuti progressioonivaba elulemust võrreldes gemtsitabiini monoterapiat saanud patsientidega ning parandab ka ravivastuse määra. Ravi FOLFIRINOX skeemi järgi annab küll uuringutes seni parimaid ravitulemusi, kuid limiteerivateks faktoriteks on patsiendi vanus, üldseisund ning ravi toksilisus.*

Kuna FOLFIRINOX on nii kliiniliste uuringute kui isikliku kogemuse põhjal agressiivne raviskeem on vanusepiirang õigustatud ning kehtiv ravipraktika ka Eestis. Otseselt ei ole uuringus välja toodud elulemuse näitajaid vastavalt pt.-i üldseisundile. Samas ei ole ka leitud, et halvemas üldseisundis pt.-d antud raviskeemist kasu ei saanud. Nab paklitakseeli efektiivsus teises ravireas ei ole tõestatud. Kui ravi FOLFIRINOX skeemi järgi katkestatakse kas talumatuse või haiguse progressiooni tõttu, on ravijuhiste põhjal (ESMO, NCCN) näidustatud gemtsitabiinil põhinev ravi. Kuna gemtsitabiin ja nab paklitakseel on seni efektiivsem kombinatsioon võiks eeldada, et see oleks näidustatud II ravivalikuna.

Uuringute alusel ei ole leitud olulist üldise elulemuse määra paranemist lisades gemtsitabiinile kas fluopürimidiine või platinapreparaate, seega oleks FOLFIRINOX raviskeemi vastunäidustuse korral valikuks gemtsitabiini monoravi. Kombineeritud ravina tuleks arvesse nab paklitakseel + gemtsitabiin, mis on efektiivsem kui gemtsitabiini monoterapia.

- 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed: *ravi sagedasemad kõrvaltoimed on esitatud taotluse punktis 4.3. Oluline on, et tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus ravirühmade vahel oluliselt ei erinenud, surmaga lõppenud kõrvalnähte oli mõlemas rühmas ühepalju. Põhilise ravi läbiviimist limiteeriva kõrvaltoime, febrilise neutropeenia, esinemissagedus oli madal ning ravirühmade vahel erinevusi ei esinenud. Nab-*

paklitakseelile spetsiifiline kõrvaltoime perifeerne neuropaatia sõltus kumulatiivsest annusest ning taandus kiiresti peale ravi katkestamist põhjustamata seega patsiendile püsivat elukvaliteedi halvenemist.

- 2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus: *teenus on kohaldatud täiskasvanud patsientidele pankrease IV staadiumi adenokartsinoomi diagnoosiga.*
3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid; *kõhunäärme adenokartsinoomi raviviisid on ülevaatlikult ära toodud taotluse punktis 3.4. Metastaatilise haiguse standardraviks on olnud siiani gemtsitabiin ning selle kombinatsioonid fluoropürimidiini või platiinapreparaatidega. Seni parimaid ravitulemusi on saanud FOLFIRINOX raviskeemiga, kuid selle kasutust piirab patsientide vanus, üldseisund ning organfunktsionaalne staatus. Patsiendi, kellel selline agressiivne ravi ei ole rakendatav, saaksid kasu nab-paklitakseeli lisamisest standardravile gemtsitabiniga – paranes üldine ning progressioonivaba elulemus ning ka objektiivne ravivastuse määr oli tunduvalt parem. Vastavad arvandmed on ära toodud taotlus punktis 3.4 ja 4.2. Ainus tervistav ravi, radikaalne kirurgia, on võimalik ainult väga vähesel osal patsientidest (I – II staadium).*
4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel; *Ameerika Ühendriikide NCCN ravijuhises on nab-paklitakseeli kombinatsioon gemtsitabiiniga üheks esmavaliku ravivõimalustest pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga heas üldseisundis patsientidele (kategooria I). NCCN ravijuhis on aktsepteeritud ka Euroopas.*
5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis; *nagu märgitud taotluse punktis 3.2, on nab-paklitakseeli näol tegemist paklitakseeli uue ravimvormiga, mille ametlik näidustus pankrease adenokartsinoomi ravis on väga uus. Eestis nimetatud ravimvormi kasutus kogemus seni puudub. Ameerika Ühendriikide NCCN ravijuhistes on nab-paklitakseel määratletud ühe esmavaliku ravivõimalusena pankrease metastaatilise adenokartsinoomi diagnoosiga patsientidel. Tuleks rõhutada, et NCCN ravijuhis on kujunenud üheks olulisimaks ravijuhiseks Eestis pahaloomuliste kasvajate raviotsuste tegemisel.*
6. Teenuse tegevuse kirjeldus; *tegevuse kirjeldus on korrektselt ning Eesti oludele vastavalt ära toodud taotluse punktis 6.*
7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos; *Eestis teenust vajavate patsientide eeldatav arv ühe aasta kohta 5 aasta lõikes on esitatud tabelina punktis 5.1 Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu osas põhinevad Vähiregistri andmetel ning on adekvaatsed*
8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele; *patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi*
9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
 - 9.1. teenuse osutaja: *Raviteenust võib osutada ravisutus, kus on spetsialiseeritud onkoterapia osakond ning eritingimused tsütostaatilise ravi läbiviimiseks ning kvalifitseeritud personal*
 - 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus: *Raviteenust võib osutada ravisutus, kus on spetsialiseeritud onkoterapia osakond ning eritingimused tsütostaatilise ravi läbiviimiseks ning kvalifitseeritud personal. Eestis on vastavad tingimused täidetud Tartu Ülikooli Kliinikumis, Põhja -Eesti Regionaalhaiglas ning Ida – Tallinna Keskaiglas.*

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus: *teenust võivad osutada onkoloog (keemiaravi arst), onkoloogilise erikoolituse saanud õed. Ülaltoodud punktis 9.2 nimetatud raviasutustes on vastava väljaõppega personal olemas.*

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: *mahud ei ole määratletud.*

10. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele: *teenuse osutamise eelduseks on ambulatoorne keemiaravi osakond, keemiaravi päevaravi osakond või keemiaravi statsionaarne osakond, kus on teenuse osutamiseks vajalik personal ning voodikohtade/infusioonitoolide hulk.*

11. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule: *Teenus on kehtivas loetelus koodiga 324R, mis sisaldab: gemtsitabiini monoterapia, gemtsitabiin + tsisplatiin, gemtsitabiin + oksaliplatiin, gemtsitabiin + erlotiniib, FOLFIRINOX. Nab-paklitakseelil oleks loetelu täiendav mõju, et rakendada efektiivsemat ravi patsientidele, kes ei talu esimeses ravireas ravi FOLFIRINOX skeemi järgi. Erinevalt FOLFIRINOX raviskeemist on nab-paklitakseeli/gemtsitabiini kombinatsioon näidustatud ka üle 75 aastastele patsientidele, kelle üldseisund võib olla halvem (ECOG 2).*

12. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus: *Tegevuste kirjelduse loen Eesti oludele vastavaks ning asjakohaseks*

13. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	<i>Biliopankreaatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur 324R, ravimi nab-paklitakseel lisamine komplekshinda.</i>	
Teenuse tõendus põhisisu taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<i>Teenuse tõendus põhisisu on korrektselt ära toodud taotluse punktis 3 (kategooria B).</i>	
Senine praktika Eestis	<i>Puudub</i>	
Vajadus	<i>Viitan taotluse punktile 5.</i>	
Muud asjaolud		
Kohaldamise tingimuste lisamine	<i>Ei ole vajadust.</i>	

14. Kasutatud kirjandus

- Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP, et al. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). Presented at the 10th Annual Gastrointestinal Cancers Symposium; January 24-26, 2013; San Francisco, CA. Abstract LBA 148.
- Moore MJ, Von Hoff DD, Ervin TJ, et al. Prognostic factors (PFs) of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone in patients (pts) with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 31, 2013 (suppl; abstr 4059).-

- **Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine**

Daniel D. Von Hoff, M.D., Thomas Ervin, M.D., Francis P. Arena, M.D.,
E. Gabriela Chiorean, M.D., Jeffrey Infante, M.D., Malcolm Moore, M.D.,
Thomas Seay, M.D., Sergei A. Tjulandin, M.D., Wen Wee Ma, M.D.,
Mansoor N. Saleh, M.D., Marion Harris, M.D., Michele Reni, M.D.,
Scot Dowden, M.D., Daniel Laheru, M.D., Nathan Bahary, M.D.,
Ramesh K. Ramanathan, M.D., Josep Taberero, M.D.,
Manuel Hidalgo, M.D., Ph.D., David Goldstein, M.D., Eric Van Cutsem, M.D.,
Xinyu Wei, Ph.D., Jose Iglesias, M.D., and Markus F. Renschler, M.D.

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 eetikaprincipidele	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 eetikaprincipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei ole olemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiutöötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiutöötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/vähemoluline eriala arengu seisukohalt</i>	<i>prioriteetne/ vajalik/või vajalikkus kaheldav</i>	