

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Metastaatilisse kolorektaalvähi kemoterapiakuur
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1246
Kuupäev	29.05.2017.

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotlusega soovitakse kaasajastada metastaatilise kolorektaalkartsinoomi ravi rahastamist bioloogilise

ravi osas EGFR inhibiitoritega:

- panitumumab, VECTIBIX, AMGEN
- tsetuksimab, ERBITUX, MERCK KgaA.

Taotluse eesmärgiks on lisada EGFR inhibiitorid metastaatilise kolorektaalkartsinoomi raviskeemi III

raviliini, s.t. pärast eelnevate ravivõimaluste (tsütotoksiline keemiaravi) ammendumist.

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

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Heas üldseisundis kaugelearenenud kolorektaalvähi põdevad patsiendid, kellel on metsikut tüüpi RAS-staatusega kasvaja ning kelle haigus on progresseerunud läbi I-II liini standardravi, mis ei sisaldanud EGFR inhibiitoreid.

Haiguse või tervise seisundi iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.

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

Taotluses lähtutakse uusimatest tõenduspõhistest ravisoovitustest alljärgnevatel ravijuhendites:

- *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. (Annals of Oncology 0: 1–38, 2016);*
- *NCCN (National Comprehensive Cancer Network, koondab 23 juhtivat onkoloogiakeskust Ameerika Ühendriikides) Clinical Practice Guidelines. Colon Cancer. Version 2.2016.*

EGFR-inhibiitorid on näidustatud ainult järgmistele patsientidele:

- kellel on kindlaks tehtud kasvajarakkude RAS-proto-onkogeenide staatus, mis peab olema nn metsikut tüüpi; ingl wild type), st proto-onkogeenid ei tohi olla muteerunud.

- Nõutav on laiendatud genotüüpiseerimine, vastavalt uuringutes kindlaks tehtud geenmutatsioonidele, mis mõjutavad ravivastust, st nii KRAS kui ka NRAS mutatsioonstaatus kindlakstegemine enne ravi alustamist. Mutatsioonstaatus peab määrama kogemustega laboratoorium, kasutades valideeritud uurimismeetodit KRAS-i (2., 3. ja 4. eksoni) ja NRAS-i (2., 3. ja 4. eksoni) mutatsioonide määramiseks.

Patsientidel, kellel on metsikut tüüpi RAS-staatusega metastaatiline kolorektaalkartsinoom, on oodatavad ravitulemused ravivastuse (ORR), progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise elulemuse (OS) osas statistiliselt ja kliiniliselt olulised. Muteerunud RAS staatusega patsientidel ei ole ravist EGFR-inhibiitoritega kasu.

Hetkel turustatavaid EGF- inhibiitoreid (panitumumab, tsetuksimab) käsitletakse samaväärsetena, lähtuvalt randomiseeritud mitmekeskuselisest III faasi samaväärsusuuringust (ASPECCT; *The Lancet Oncology*, May 2014, 15 (6), 569–579).

EGFR-inhibiitorite kasutamist III raviliinis toetavad ESMO 2016.a. ravijuhendis refereeritud uuringud:

1. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345

2. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007; 110:980–988;

3. Stefano Cascinu, Gerardo Rosati, Guglielmo Nasti et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 3582); NCT01030042 – Clinicaltrials.gov.

ning äsja (ASCO 2016 posterettekandena avaldatud uuring

4. Tae Won Kim, Anneli Elme, Zvonko Kusic et al. Final results from a phase III trial evaluating panitumumab (pmab) + best supportive care (BSC) vs BSC in chemorefractory wild-type (WT) KRAS exon 2 and WT RAS metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 3536); NCT01412957 – Clinicaltrials.gov.

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	Cunningham, D. jt NEJM 352;4; 2004	B (mimekeskuseline, randomiseeritud, avatud, III faas)	329 patsienti metastaatilise kolorektaalkartsinoomiga, kelle haigus oli progresseerunud ravi ajal irinotekaaniga v 3 kuu jooksul pärast seda	Kombinatsioonravi tsetuksimabi ja irinotekaaniga (teine valik pärast esmavaliku arvi ebaõnnestumist)	Ravivastuse määr radioloogilise hinnagu põhjal sõltumatu hindamiskomitee poolt	Aeg haiguse progresseerumiseni, ravivastuse kestus, kõrvaltoimete esinemissagedus	Monoteraapia irinotekaaniga	Ei ole märgitud, analüüsid 6. ja 12. kuul
2.	Hecht J.R. jt. Cancer; 2007	B (mimekeskuseline, randomiseeritud, avatud, II faas)	148 patsienti eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaalkartsinoomiga	Panitumumab monoteraapia III ravireas. Panitumumab 2.5 mg/kg nädalas 8 nädala jooksul iga 9 nädala järel kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuseni.	Progressioonivaba elulemus, Üldine elulemus. Ravivastuse määr.	. Uurimuslik analüüs KRAS mutatsioonstaatuse alusel	Parim toetusravi	Olulist ravivastust sedastati 9% (95% [CI], 5% - 15%). 29% haiguse stabilisatsioon. PFS 14 nädalat (95% CI, 8-16) OS 9 kuud (95% CI 6-10). Monoteraapia panitumumabiga oli hästi talutav.
3.	S. Cascinu jt. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 3582)	B (mitmekeskuseline, randomiseeritud III faasi uuring)	109 patsienti, 108 hindamiskõlblikud	Tsetuksimab koos irinotekaaniga II raviliinis, millele järgneb FOLFOX III raviliinis	Progressioonivaba elulemus	FOLFOX II raviliinis, millele järgneb Tsetuksimab koos irinotekaaniga III raviliinis	Üldine elulemus Toksilisus	PFS: 9,9 vs 11,3 kuud (HR = 0,85 (0,56-1,28); p = 0,42) OS: 12,4 vs 18,6 kuud (HR = 0,79 (0,52-1,22); p = 0,28)

4.	Tae Won Kim jt J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3536); NCT01412957 (Clinicaltrials.gov)	B (mitmekeskuseline, rahvusvaheline, avatud, randomiseeritud võrdlusuuring)	377 uuritavat, kes juhuslikustati 2 ravirühma: - Panitumumab+parim toetav ravi - Parim toetav ravi	Panitumumab 6mg/kg i.v. iga 14 päeva järel koos parima toetava raviga kuni haiguse progresseerumise, surma, talumatu toksilisuse või uuringust loobumiseni	Üldine elulemus (aeg juhuslikustamisest kuni surmani)	Progressioonivaba elulemus, objektiivne ravivastuse määr Üldine elulemus, progressioonivaba elulemus ja ravivastuse määr metsikut tüüpi RAS- staatusega patsientidel Kõrvaltoimetega patsientide arv, raskusaste QTc intervalli maksimaalne pikenemine lähteväärtusega võrreldes	Parim toetav ravi (parim saadaolev palliatiivne ravi vastavalt uurija valikule ning uuringukeskuse ravijuhistele, mis võis sisaldada antibiootikume, valuvaigisteid, kiiritusravi valu ohjamiseks (luumetastaasid), kortikosteroidid, verekomponentide transfusioone, hematopoeetilisi kasvufaktoreid, palliatiivset kirurgiat ning muud sümptomaatilist ravi vastavalt kliinilisele näidustusele).	Efektiivsus: OS 10.2 kuud (panitumumab + parim toetav ravi) ning 7.4 kuud parim toetav)p= 0,04 PFS: mediaan 5,3 kuud ja 1,8 kuud vastavalt panitumumabi ja ainult toetava ravi uuringuhaarades. p<0.0001
----	---	---	--	---	---	---	---	---

Taotluses esitatud kliinilised uuringud on asjakohased ning tulemused usaldusväärsed taotluses esitatud näidustusel.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta.

Panitumumabi ohutusprofiili kokkuvõte:

Analüüsi põhjal kõikide patsientide kohta, kellele mKRRK kliinilistes uuringutes manustati Vectibix'i monoteerapiana või kombinatsioonis keemiaraviga (n = 2588), on kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks nahareaktsioonid, mida esineb 93% patsientidest. Need reaktsioonid on seotud panitumumabi farmakoloogiliste toimetega ning enamik neist on olemuselt kerged või mõõdukad; 25% on rasked (3. raskusaste, NCI-CTC) ja <1% on eluohtlikud (4. raskusaste, NCI-CTC).

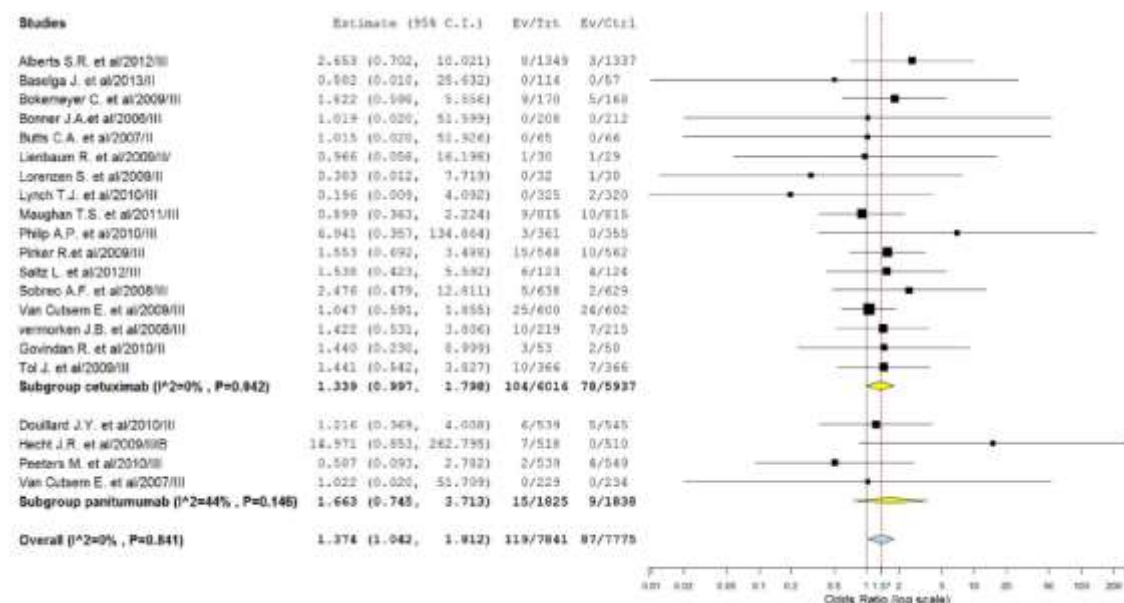
Väga sageli teatatud kõrvaltoimed, mis tekkisid $\geq 20\%$ patsientidest, olid seedetrakti häired (diarröa (50%), iiveldus (41%), oksendamise (27%), kõhukinnisus (23%) ja kõhuvalu (23%)); üldised häired (väsimus (37%), püreeksia (20%)); ainevahetus- ja toitumishäired (anoreksia (27%)); infektsioonid ja infestatsioonid (paronühhi(20%)) naha ja nahaaluskoeh kahjustused (lööve (45%), akneformne dermatiit (39%), sügelus (35%), erüteem (30%) ja nahakuivus (22%)).

Tsetuksimabi ohutusprofiili kokkuvõte

Tsetuksimabi kasutamisel tekivad kõrvaltoimetena peamiselt nahareaktsioonid, mida esineb rohkem kui 80% patsientidest, hüpomagneseemia, mida esineb rohkem kui 10% patsientidest, ja infusiooniga seotud reaktsioonid, mida esineb kerge või mõõduka raskusega sümptomitega rohkem kui 10% patsientidest ja raskekujuliste sümptomitega rohkem kui 1% patsientidest.

Ülevaate surmaga lõppenud tõsistest kõrvaltoimetest saab 21 uuringut hõlmavast metaanalüüsist (p3.1 nr 21).

Surmaga lõppenud tõsised kõrvaltoimed randomiseeritud kontrollitud uuringutes:



Ootuspäraselt leidis metaanalüüs, et EGFR-vastaste monoklonaalsete antikehade kasutamine on seotud surmaga lõppenud kõrvaltoimete esinemissageduse tõusuga OR = 1,37 (95%CI: 1.04–1.81, p=0.024), võrreldes kontrollrühmaga. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esineb panitumumabiga vähem kui tsetuksimabiga (0,9% vs 2,0%)

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

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

EGFR-inhibiitorite kasutamine III raviliinis pärast olemasoleva keemiaravi võimaluste ammendumist on tõenduspõhine tavapraktika, mida soovitab nii Euroopa ravijuhis (ESMO) kui ka NCCN ravijuhis Ameerika Ühendriikides.

ESMO ravijuhise konkreetset soovitused III raviliinis on järgmised:

- *Metsikut tüüpi RAS- ja BRAF-staatusel patsientidel, keda ei ole eelnevalt ravitud EGFR inhibiitoritega peab kaaluma ravi tsetuksimabi või panitumumabiga;*
- *Tsetuksimab ja panitumumab on monoravimitena efektiivsuselt võrdsed [I, A];*
- *Tsetuksimabi kombinatsioon irinotekaaniga on efektiivsem kui monoravi tsetuksimabiga irinotekaanile refraktaarsetel patsientidel [II, B];*
- *Puuduvad veenvad tõendid, mis kinnitaksid alternatiivse EGFR-inhibiitori efektiivsust patsientidel, kes ei allu ravile teise EGFR-inhibiitoriga [I, C].*

NCCN ravijuhise soovitus on sarnane:

Metsikut tüüpi KRAS/NRAS-staatusel patsientidele, kelle haigus on progresseerunud eelneva ravi vältel, mis ei sisaldanud EGFR-inhibiitorit, soovitatakse ravi tsetuksimabi või panitumumabiga koos irinotekaaniga, tsetuksimabi või panitumumabiga kombinatsioonis FOLFIRI keemiaraviskemiga või monoravi tsetuksimabi või panitumumabiga. Andmed ei toeta ravimivahetust ühelt EGFR-inhibiitorilt teisele, kui eelnev EGFR-inhibiitor on osutunud ebaefektiivseks.

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

Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Refereeritud uuringutes on EGFR-inhibiitoreid võrreldud tavapärase keemiaraviga või parima toetava raviga. Samuti on võrreldud erinevaid ravijärgnevusi (2. vs 3. raviliin).

Võrdlusuuringus parima toetava raviga III raviliinis oli üldine elulemus metsikut tüüpi RAS/BRAF-staatusega patsientidel panitumumabi haaras oluliselt pikem kui parima toetava ravi haaras: vastavalt 10,2 (8,7...11,7) vs 7,4 (5,7...10,0); HR=0,75 (0,57...0,99); p=0,04. Ka progressioonivaba elulemus oli panitumumabiga oluliselt pikem: vastavalt 5,3 (3,6...5,4) vs 1,8 (1,6...2,6); HR=0,45 (0,34...0,60); P<0,0001. Objektiivse ravivastuse määr oli metsikut tüüpi RAS-staatusega patsientidel oluliselt kõrgem 31,0 (23,5...39,3) vs 2,3 (0,5...6,7); OR 20,00, p<0,0001.

Ravijärgnevus (II vs III raviliin) ei mõjutanud progressioonivaba elulemust (9,9 vs 11,3; HR=0,85

(0,56...1,28), p=0,42), kuid üldine elulemus oli EGFR-inhibiitori kasutamisel III raviliinis pikem (18,6 vs

12,4; HR=0,79 (0,52...1,22), p=0,28), ületamata siiski statistilise olulisuse piiri.

Taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervises seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Üldjuhul manustatakse ravim keemiaravi ordineerimiseks spetsiaalselt ettevalmistatud osakonnas/toas eriväljaõppe saanud personali järelevalve all. (ressursi kood PIN163005)

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Onkoloogilise süsteemravi litsentsi omav haigla .

7.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Ambulatoorne

7.3. Raviarve eriala

7.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

7.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.

7.6. Teenuseosutaja valmisolek

Ei ole asjakohane

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenuse osutamise kogemus Eestis olemas.

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

Eesti Vähiregistri andmed (C18-19) on järgmised:

Levik diagnoosimisel	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Lokaalne	239	269	252	273	308	278	347	299	317	296
Metastaseerunud ainult regionaalsetesse lümfisõlmedesse	70	106	135	132	144	158	121	140	139	160
Levik naaberorganitesse	137	65	53	53	67	49	59	39	51	43
Kaugmetastaasid	193	194	215	182	194	192	192	220	209	198
Kaugelearenenud protsess, täpsed andmed puuduvad	17	8	15	13	14	9	9	11	20	12
Määratlemata	24	31	31	31	34	43	44	50	41	67
KOKKU	680	673	701	684	761	729	772	759	777	776

Orienteeruv metastaatilise kolorektaalkartsinoomi esmasdiagnoosiga patsientide koguarv aasta kohta on 200.

Neist patsientidest ligikaudu 40% on KRAS metsikut tüüpi kasvaja: $40\% \times 200 = 80$.

Neist patsientidest kvalifitseeruvad ravijuhendites sätestatud kriteeriumite kohaseks raviks EGFR-inhibiitoritega (vt p3.2) maksimaalselt pool (kogemuslik hinnang, täpsed epidemioloogilised andmed puuduvad).

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t 2018	Patsientide arv aastal t+1 2019	Patsientide arv aastal t+2 2020	Patsientide arv aastal t+3 2021
1	2	3	4	5
C18...C20	35	40	40	40

*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta

Kompleksteenuses 218R hetkel sisalduvad raviskeemid ja nende osakaalud on hetkel järgmised:

Raviskeem	Maksumus	Osakaal
5 FU/FA	316,65	0,0120
FOLFIRI	360,00	0,2401
FOLFIRI + bevacizumab	1744,64	0,2807
FOLFOX-4	339,87	0,1201
FOLFOX-4 + bevacizumab	1724,51	0,2988
5 FU/FA + bevacizumab	1701,29	0,0362
Irinotekaani monoterapia	77,71	0,0120
Kaalutud keskmine hind	1060,68	

Käesoleva taotluse eesmärgiks on lisada EGFR inhibiitor III raviliini, vähendades proportsionaalselt keemiaravi osakaalusid (5 FU/FA: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsient ei talu agressiivsemat keemiaravi; irinotekaani monoterapia: metastaatilise kolorektaalvähi 2. või 3. rea palliatiivne ravi oksaliplatiini sisaldava raviskeemi järel)

Raviskeem	Maksumus	Osakaal
5 FU/FA	316,65	0,008
FOLFIRI	360,00	0,2401
FOLFIRI + bevacizumab	1744,64	0,2807
FOLFOX-4	339,87	0,1201
FOLFOX-4 + bevacizumab	1724,51	0,2988
5 FU/FA + bevacizumab	1701,29	0,0362
Irinotekaani monoterapia	77,71	0,008
EGFR-inhibiitor monoravimina või kombinatsioonis irinotekaaniga	1809,71	0,008
Kaalutud keskmine hind	1211,48	

Ravi EGFR-inhibiitoriga kestab kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuse tekkeni. Refereeritud võrdlusuuringus parima toetava raviga /vt 3.1, ntr 4) oli metsikut tüüpi RAS/BRAF-staatusega patsientidel ravi kestuse mediaan panitumumabiga 21,9 nädalat. Teenuse kasutuskordade arv ei lisandu.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t 2018	Teenuse maht aastal t+1 2019	Teenuse maht aastal t+2 2020	Teenuse maht aastal t+3 2021
1	2	3	4	5
218R, kasutuskorrad				
Rahaline maht taotletava uue hinna alusel				

*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane.

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

9.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Panitumumabi manustatakse veeni infusioonina infusioonipumbaga läbi perifeerse veenitee või püsikateetri, kasutades madala valgusiduvusega 0,2 või 0,22 µm süsteemisest filtrit. Soovitatav infusiooniaeg on ligikaudu 60 minutit. Kui esimene infusioon on talutav, võib järgmiste infusioonide kestus olla 30...60 minutit. Panitumumabi manustatakse üks kord iga kahe nädala järel. Enne infusiooni tuleb ravim lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lõpliku kontsentratsioonini, mis ei ületa 10 mg/ml

Tsetuksimabi manustatakse üks kord nädalas intravenoosselt tilguti, infusioonipumba või perfuusori abil, lahjendamata või lahjendatult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Algannuse puhul on soovitatav infusiooniaeg 120 minutit. Järgnevate nädalaannuste manustamisel on soovitatav infusiooniaeg 60 minutit. Maksimaalne infusioonikiirus ei tohi ületada 10 mg/min.

Infusiooni ajal ja vähemalt 1 tunni vältel pärast infusiooni lõppu on vajalik hoolikas jälgimine. Elustamisvahendid peavad olema käepärast.

9.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Ei ole asjakohane

9.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Edasi lükkub parim toetav ravi.

9.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Vt. punkt 9.0

9.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Peaegu kõikidel patsientidel tekib vastusena ravile EGFR-inhibiitoriga nahareaktsioon, mis on seotud ravimi farmakoloogilise toimega. Nahareaktsioonide ravi peab põhinema nende raskusastmel ning võib hõlmata

niisutava vahendi, päikesekaitsevahendi (kaitsefaktor > 15 UVA ja UVB) ning steroidkreemi (mitte tugevam kui 1% hüdrokortisoon) paikset kasutamist kahjustatud nahapiirkondadel ja/või suukaudseid antibiootikume (nt doksütsükliin). Samuti on soovitatav vältida päikesekiirgust ja kasutada asjakohaseid kaitsevahendeid.

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

Ei ole asjakohane

9.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

Ei ole asjakohane

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

Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.

11. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Ei ole asjakohane.

12. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ravi tohib määrata ainult patsientidele, kelle kasvaja RAS staatus (KRAS, NRAS) on valideeritud meetodil kindlaks tehtult muteerumata (metsikut tüüpi). Muteerunud RAS staatuslega patsientide kasu ravist ei ole ootuspärane.

Asjakohane

13. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei ole vaja eritingimusi

14. Kokkuvõte

Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus:

Taotlusega soovitakse kaasajastada metastaatilise kolorektaalkartsinoomi ravi rahastamist bioloogilise ravi osas EGFR inhibiitoritega:

- panitumumab, VECTIBIX, AMGEN
- tsetuksimab, ERBITUX, MERCK KgaA.

Taotluse eesmärgiks on lisada EGFR inhibiitorid metastaatilise kolorektaalkartsinoomi raviskeemi III raviliini, s.t. pärast eelnevate ravivõimaluste (tsütotoksiline keemiaravi) ammendumist.

Heas üldseisundis kaugelearenenud kolorektaalvähki põdevad patsiendid, kellel on metsikut tüüpi RAS-staatuslega kasvaja ning kelle haigus on progresseerunud läbi I-II liini standardravi, mis ei sisaldanud EGFR inhibiitoreid.

Taotletav tervishoiuteenus pikendab kliiniliselt ja statistiliselt oluliselt üldist elulemust (2,8 kuud) ja progressioonivaba elulemust (3,5 kuud)

Teenuse tõendus põhineb välja toodud 4 rahvusvahelise randomiseeritud 2. ja 3. faasi kliiniliste ravimuringutega. Tõendus põhineb B. Alternatiiv antud teenusele puudub.

Taotletav teenus on see kahes enimkasutatavas ravijuhendis:

- ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. (Annals of Oncology 0: 1–38, 2016);
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network, koondab 23 juhtivat onkoloogiakeskust Ameerika Ühendriikides) Clinical Practice Guidelines. Colon Cancer. Version 2.2016.

15. Kasutatud kirjandus

1. *Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 337–345*
2. *Hecht JR, Patnaik A, Berlin J et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Cancer 2007; 110:980–988;*
3. *Stefano Cascinu, Gerardo Rosati, Guglielmo Nasti et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 3582); NCT01030042 – Clinicaltrials.gov.*
ning äsja (ASCO 2016 posterettekandena avaldatud uuring
4. *Tae Won Kim, Anneli Elme, Zvonko Kusic et al. Final results from a phase III trial evaluating panitumumab (pmab) + best supportive care (BSC) vs BSC in chemorefractory wild-type (WT) KRAS exon 2 and WT RAS metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3536); NCT01412957 – Clinicaltrials.gov..*
5. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. (Annals of Oncology 0: 1–38, 2016);
6. NCCN (National Comprehensive Cancer Network, koondab 23 juhtivat onkoloogiakeskust Ameerika Ühendriikides) Clinical Practice Guidelines. Colon Cancer. Version 2.2016.