

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoterapia Ühing</i>
Postiaadress	<i>Vallikraavi 7, Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel. 7319800</i>
E-posti aadress	
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Dr. Andrus Mägi, Puusepa 8, Tartu 50406, tel [REDACTED], e-mail: andrus.magi@kliinikum.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Mao-ja söögitorukasvajate kemoterapiakuuri hinna tõstmine.</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>323R</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Mao- ja söögitoruvähi keemiaravi kuuri piirhinna tõstmine</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

peaks sisalduma	<input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
-----------------	---

3. Tõendus põhisisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Metastaatiline mao- ja söögitoruvähk (C16).

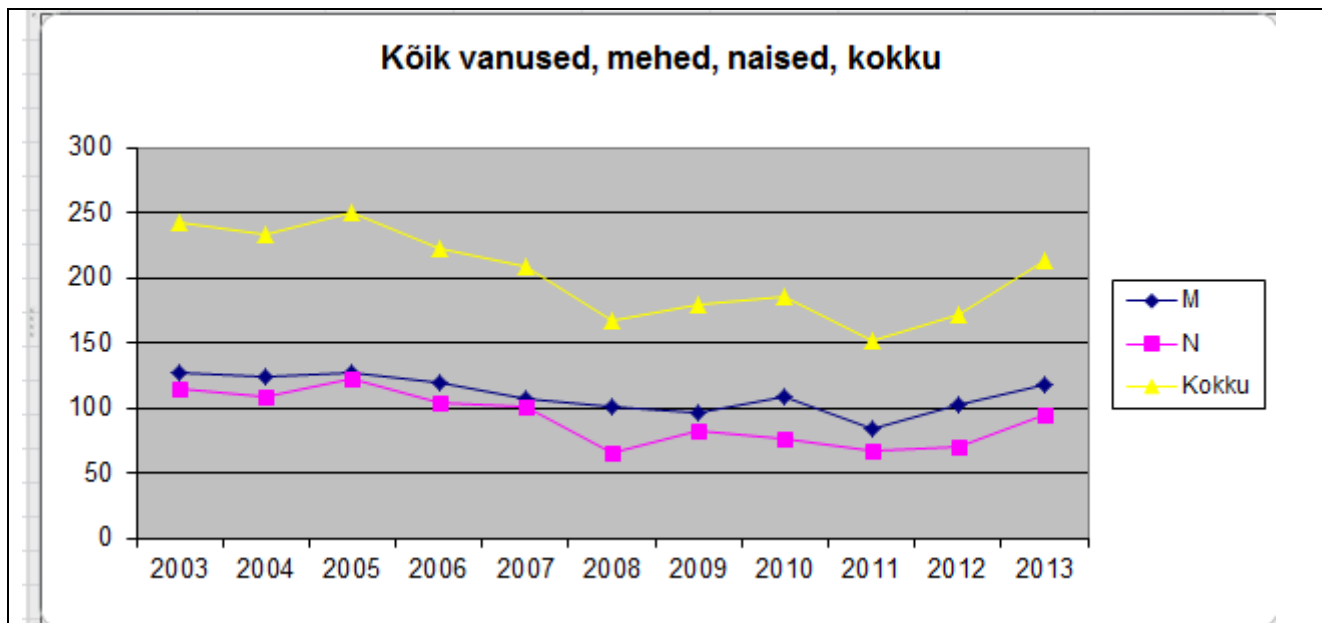
Eesti Vähiregistri andmetel registreeriti aastal 2011 Eestis kokku 376 esmasjuhtu. Haiguse esinemissagedus näitas aastatel 2005- 2011 langustendentsi nagu ka mujal maailmas[1]. Haigus metastaseerub varakult ja ligi 50%-l esmasjuhtudest on tegemist primaarselt kaugelarenenud haigusega, mil näidustatud ravivõimaluseks on palliatiivne (elupäevi pikendav, vaevusi leevendav) keemiaravi.

PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi

		Vanusrühmad kokku	
..Magu (C16)	Mehed ja naised	2007	422
		2008	416
		2009	403
		2010	402
		2011	376

01.10.2013 korrigeeriti 2000-2008. aasta andmeid.

PERHi maovähi esmasjuhtude dünaamika aastail 2003-2013:



Palliatiivne keemiaravi

Kaugelearenenud maovähi korral on nii Euroopas (ESMO ravijuhised) kui Ameerika Ühendriikides (NCCN ravijuhised) metastaatilise maovähi korral näidustatud palliatiivne kemoterapia, mille eesmärgiks on pikendada elulemust ja parandada elukvaliteeti. Lokaalselt levinud või metastaseerunud maovähi korral on standardse palliatiivse keemiaraviga saavutatav keskmine elulemus 10-11 kuud[2, 3]. HER2 positiivse (ca 14% haigusjuhtudest) haiguse korral bioloogiline ravikomponendi lisamine pikendab keskmist elulemust kuni 13,8-16,0 kuud. II liini keemiaravi on näidanud statistiliselt olulist keskmise elulemuse pikendamist võrreldes parima toetava raviga, ent see jääb siiski vaid 6 kuu piiresse[4, 5].

Ettepanekud muudatusteks:

Taotleme rahastamist:

- 1) **Ramutsirumabi kombinatsioonravi paklitakseeliga** kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel kui haigus on progresseerunud pärast platiinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi s.t. II liini keemiaraviks.
- 2) **Ramutsirumabi monoravi** täiskasvanud patsientidele kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi II liini raviks kui haigus on progresseerunud pärast platiinapreparaati või fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi ja kombinatsioonravi paklitakseeliga ei ole näidustatud.

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Toimemehhanism

VEGF (vaskulaarse endoteeli kasvufaktor) retseptor 2 on võtmemediaator VEGF poolt indutseeritud angiogeneesis. Ramutsirumab on inimese retseptorile suunatud antikeha, mis seondub spetsiifiliselt VEGF retseptor 2-ga ning blokeerib VEGF-A, VEGF-C ja VEGF-D seondumise. Selle tulemusel inhibeerib ramutsirumab ligandi poolt stimuleeritud VEGF retseptor 2 aktiveerumise ja sellele järgnevat signaalkomponentid, sh p44/p42 mitogeen-aktiveeritud proteiinkinaasid, neutraliseerib ligandide poolt indutseeritud proliferatsiooni ja inimese endoteeli rakkude migratsiooni.

Tõendus põhjuse aluseks esitame järgnevad uuringute kokkuvõtted:

- 1) Ramucirumabi efektiivsus monoterapiana:

REGARD UURING[6]

Mitmerahvuseline, randomiseeritud, topeltpime, REGARD-uuring - ramutsirumab pluss parim toetav ravi versus platseebo pluss parim toetav ravi - viidi läbi lokaalselt taastekelise ja mitteresetseeritava või metastaatilise maovähiga (sh gastroösofageaal-liidese adenokartsinoom) 355 patsiendil pärast plaatinat või fluoropürimidiini sisaldavat kemoteraapiat. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ning teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus progressioonivaba elulemus. Patsientidel pidid esinema haiguse progresseerumine ravi ajal või 4 kuu jooksul pärast viimast esmaavaliku preparaadi annust metastaatilise haiguse ravis või adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul pärast viimast adjuvantravi annust, lisaks pidid patsiendid ECOG skaalal sooritusvõimet 0...1. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 saama iga 2 nädala järel kas ramutsirumabi intravenoosse infusioonina annuses 8 mg/kg (n= 238) või platseebot (n= 117).

Ramutsirumab t saanud patsientide üldine elulemus oli statistiliselt oluliselt parem võrreldes platseebot saanud patsientidega (riski suhtarv 0,776; 95%CI: 0,603 kuni 0,998; p= 0,0473), mis vastab 22% surmade riski vähenemisele ja elulemuse mediaani tõusule ramutsirumabi kasutamisel kuni 5,2 kuud võrreldes 3,8 kuuga platseebo korral. Progressioonivaba elulemus oli ramutsirumabi saanud patsientidel statistiliselt oluliselt parem võrreldes platseebot saanud patsientidega (riski suhtarv 0,483; 95%CI: 0,376 kuni 0,620; p<0,0001), mis vastab 52% haiguse progresseerumise riski või surmade vähenemisele ja progressioonivaba elulemuse mediaani tõusule kuni 2,1 kuuni ramutsirumabi kasutamisel võrreldes 1,3 kuuga platseebo korral. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 5.

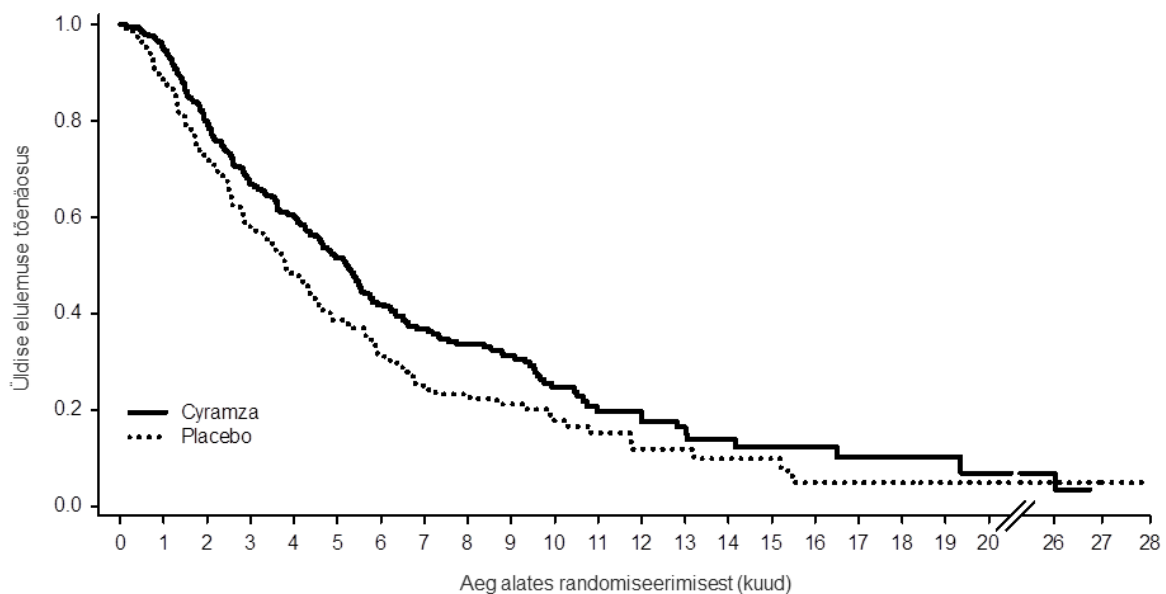
Tabel 5: Efektiivsuse kokkuvõte – Ravikavatsuslik (ITT) populatsioon[6]

	Ramutsirumab N=238	Platseebo N=117	Tulemuste diferents:
Üldine elulemus, kuud			
Mediaan (95% CI)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)	1,4 kuud
Riski suhtarv (95% CI)	0,776 (0,603, 0,998)		
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest,	0,0473		
Progressioonivaba elulemus (PFS), kuud			

Mediaan (95% CI)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)	0,8 kuud
Riski suhtarv (95% CI)	0,483 (0,376, 0,620)		
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest,	<0,0001		
12-nädala PFS määr % (95% CI)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)	

Lühendid: CI = usaldusvahemik

Joonis 3: Üldise elulemuse Kaplan-Meier'i kõver REGARD uuringus: Ramucirumab versus platseebo



Riskipatsientide arv

Cyramza	238	154	92	49	17	7	3	0	0
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0

2) Ramucirumab kombinatsioonis paklitakseeliga:

RAINBOW UURING[7].

Globaalne, randomiseeritud, topeltpime uuring: Ramucirumab pluss paklitakseel *versus* platseebo pluss paklitakseel - viidi läbi lokaalselt retsidiveerunud ja mitteoperaabelse või metastaatilise maovähiga (sh gastroösofageaal-liidese adenokartsinoom) 665 patsiendil pärast plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldavat kemoterapiat. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ning teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid progressioonivaba elulemus ja üldine ravivastuse määr. Patsientidel pidi esinema haiguse progresseerumine I raviliini ajal või 4 kuu jooksul pärast viimast kemoterapia annust, ECOG sooritusvõimega 0 - 1. Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 saama ramucirumabi pluss paklitakseeli (n=330) või platseebot pluss paklitakseeli (n=335). Randomiseerimine oli stratifitseeritud geograafilise regionaalsuse, haiguse progresseerumiseni kuluva aja järgi alates ravi algusest esmavaliku preparaadiga (<6 kuud vs ≥6 kuud) ja haiguse mõõdetavuse järgi. 28-päevase ravitsükli jooksul manustati iga 2 nädala järel (1. ja 15. päeval) ramucirumabi intravenoosse infusioonina annuses 8 mg/kg või platseebot. Iga 28-päevase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval manustati paklitakseeli annuses 80 mg/m² intravenoosse infusioonina.

Ramucirumab pluss paklitakseeliga ravitud patsientidel oli ravi kestuse mediaan 19 nädalat ning platseebot pluss paklitakseeli saanutel 12 nädalat.

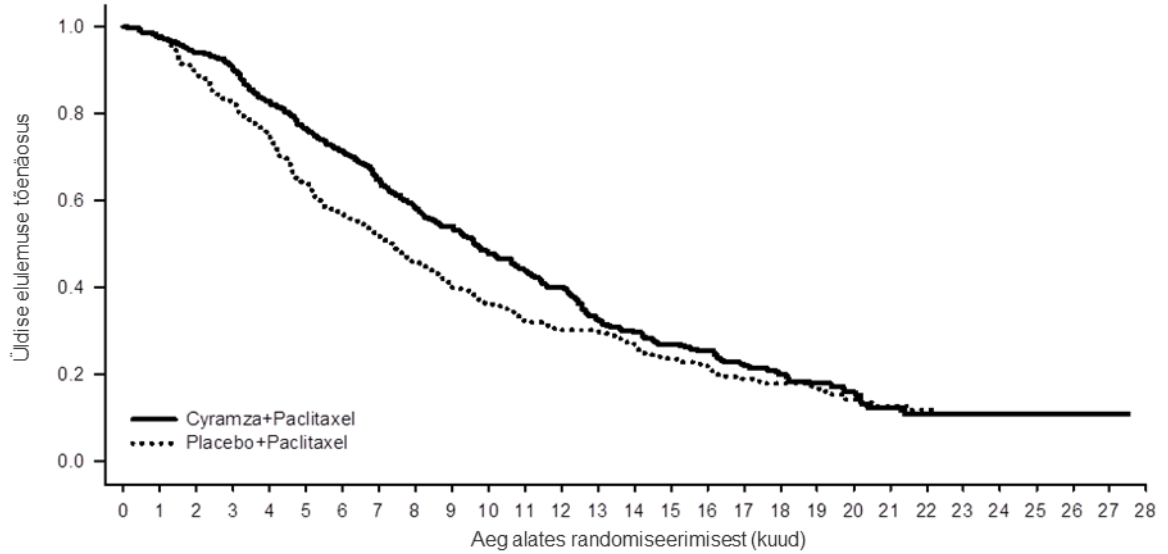
Ramucirumab pluss paklitakseeli saanud patsientide üldine elulemus oli statistiliselt oluliselt parem võrreldes platseebot pluss paklitakseeli saanud patsientidega (riski suhtarv 0,807; 95%CI: 0,678 kuni 0,962; $p=0,0169$). Elulemuse mediaani tõusu 2,3 kuud täheldati ramucirumab pluss paklitakseeli saanud patsientide rühma kasuks: ramucirumab pluss paklitakseeli rühmas 9,63 kuud ning platseebo pluss paklitakseeli rühmas 7,36 kuud. Progressioonivaba elulemus oli statistiliselt oluliselt paranenud ramucirumab pluss paklitakseeli saanud patsientidel võrreldes nendega, kes said platseebot pluss paklitakseeli (riski suhtarv 0,635; 95%CI: 0,536 kuni 0,752; $p<0,0001$). Progressioonivaba elulemuse mediaani tõusu 1,5 kuu võrra täheldati ramucirumab pluss paklitakseeli rühma kasuks: see oli 4,4 kuud ramucirumab pluss paklitakseeli rühmas ning 2,9 kuud platseebo pluss paklitakseeli rühmas. Objektiivne ravivastuse määr (täielik ravivastus [CR] + osaline ravivastus [PR]) oli oluliselt parem ramucirumab pluss paklitakseeli saanud patsientidel (riski suhe 2,140; 95% CI: 1,499 kuni 3,160; $p=0,0001$). Üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse järjekindlat paranemist täheldati eelnevalt vanuse, soo ja rassi järgi määratletud alagruppides ja kõigis muudes eelnevalt määratletud alagruppides. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 4.

Tabel 4: Efektiivsuse kokkuvõte – Ravikavatsuslik (ITT) populatsioon[7]

	Ramucirumab pluss paklitakseel N=330	Platseebo pluss paklitakseel N=335	Tulemuste differentis
Üldine elulemus, kuud			
Mediaan (95% CI)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)	2,2 kuud
Riski suhtarv (95% CI)	0,807 (0,678, 0,962)		
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest	0,0169		
Progressioonivaba elulemus, kuud			
Mediaan (95% CI)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)	1,5 kuud
Riski suhtarv (95% CI)	0,635 (0,536, 0,752)		
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest	<0,0001		
Objektiivse ravivastuse määr (CR +PR)			
Määra protsent (95% CI)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)	
Riskisuhe (OR)	2,140 (1,449, 3,160)		
stratifitseeritud CMH p-väärtus	0,0001		

Lühendid: CI = usaldusvahemik, CR= täielik ravivastus, PR= osaline ravivastus, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

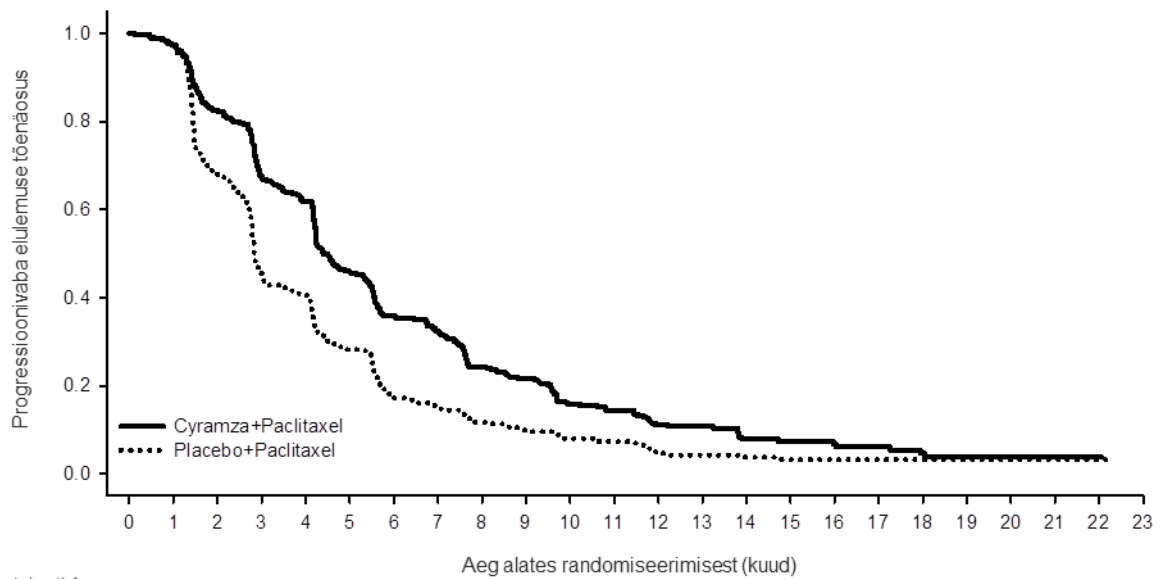
Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplan-Meier'i kõver RAINBOW uuringus: Ramucirumab pluss paklitakseel versus platseebo pluss paklitakseel



Riskipatsientide arv

Cyramza+Paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
Placebo+Paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

Joonis 2: Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meier'i kõver RAINBOW uuringus: Ramucirumab plus paclitakseel versus platseebo plus paclitakseel



Riskipatsientide arv

Cyramza+Paclitaxel	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1
Placebo+Paclitaxel	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3

3) Ramutsirumab HER-2 positiivsetel gastroösofageaal adenokartsinoomiga patsientidel:

Ramutsirumab HER-2-positiivse gastroösofageaal adenokartsinoomiga patsientidel: trasuzumab resistentsuse ületamine[8].

Levinud maovähiga patsientidel on suhteliselt kehv prognoos üksikute alternatiivsete ravimitega peale esimese rea ravi. Antud käsikirja eesmärk oli esile tõsta pikenenud ravivastuse potentsiaali HER-2 positiivse haigusega patsientidel.

Analüüsiti HER-2 positiivsete maovähiga patsientide andmeid, kelle haigus progresseerus trastuzumabil põhineval ravikombinatsioonil ja teises ravireas said ramutsirumabi kombinatsiooni paklitakseeliga.

Enamus patsientidel oli stabiilne haigus peale ramutsirumabi kombinatsioonravi, keskmine haiguse kontrolli all püsimine oli 8 kuud.

Pikenenud ravivastuse püsimine, mida uurijad täheldasid, näitab, et on vajalikud edasised kliinilised uuringud, mis keskenduksid EGF ja angiogeneesi signaalradade vahelise vastastikuse mõju uurimisele.

4) Elukvaliteedi ja tervisliku üldseisundi tulemused III faasi RAINBOW kliinilisest ravimuringust ramutsirumab pluss paklitakseel versus platseebo pluss paklitakseel patsientidel, kes olid varem saanud ravi mao või maosöögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi tõttu[9].

665-st randomiseeritud patsiendist 650 (98%) andsid andmed esialgse lähtepunkti QLQ-C30 ja EQ-5D kohta ning lisaks 560 (84%) patsienti andsid andmed ≥ 1 ajaühikut pärast esialgset andmete täitmist (lähtepunkti). Lähtepunkti andmed olid mõlema grupi puhul samad. 15 QLQ-C30 skaala hulgas 14-l oli HR <1 , mis viitab sarnasele või pikemale ajale üldseisundi halvenemiseni elukvaliteedi osas ramutsirumab+pacitakseeli suhtes. Ühtlasi ramutsirumab+pacitakseeliga ravimine seostus üldseisundi halvenemise edasilükkumisega ≥ 2 -ni (Hr = 0,798, P=0,0941). Alternatiivsete tervisliku üldseisundi halvenemise määratlustega saadi sarnased tulemused: tervislik üldseisund ≥ 3 (HR=0,656, P= 0,0508), tervisliku üldseisundi halvenemine taseme ≥ 1 võrra (HR=0,802, P=0,0444) ja tervisliku üldseisundi halvenemine ≥ 2 taset (HR=0,608, P=0,0063). EQ-5D skoorid olid võrreldavad ravirühmade vahel, stabiilsed ravi ajal ning halvenesid ravi lõpetamisel.

Kokkuvõte: Patsientidel, keda varem oli ravitud kaugelearenenud mao/GEJ adenokartsinoomi suhtes, ramutsirumabi lisamine paclitakseelile pikendas üldist elulemust, samal ajal kui elukvaliteet püsis samana. Sümptomite halvenemine ja funktsionaalse staatuse halvenemine lükkusid samuti edasi.

Kokkuvõte bioloogiliste ravi efektiivsusest kaugelearenenud maovähi II raviliinis:

II raviliinis on tõestatud kliiniline efektiivsus Ramucirumabi monoterapial, millega üldise elulemuse pikenedamine keskmiselt 1,5 kuud[6]. Samuti tõestatud kliiniline efektiivsus Ramucirumabi kombinatsioonil paklitakseeliga, mille puhul üldise elulemuse pikenedamine 2,2 kuud[7]. Ramucirumabi kombinatsioon paklitakseeliga on efektiivne ka HER-2 positiivse vähiga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud trastuzumabil põhineval ravikombinatsioonil. Ravivastus püsis 8 kuud[8]. Patsiendid, keda oli eelnevalt

ravitud mao või maosöögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi tõttu ramutsirumabi lisamine paklitakseelile pikendas üldist elulemust samal ajal säilitades patsiendi elukvaliteedi, pikendades aega sümptomite ja funktsionaalse seisundi halvenemiseni[9].

Nimetatud kombinatsioonravi tulemused on hetkel parimad mida antud haigete grupis publitseeritud.

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Eelpool toodud uuringute tulemuste põhjal on nimetatud ravimid + kombinatsioonid kinnitatud kaasaegsetesse rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhistesse nagu: NCCN, ESMO.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Eestis on kogemus kõikidel mainitud ravikombinatsioonide kasutamisel Tartu Ülikooli Kliinikumis, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, Ida-Tallinna Keskhaiglas.

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Võrdväärseid alternatiive ei tunta

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Taotletav teenus oleks täiendus kehtivas loetelus olevaile ravikombinatsioonidele.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Sisalduks teenuses 323R

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Viitan: punkt 1. Tõenduspõhisus.

Kokkuvõtlikult:

- Metastastaatilise maovähi keemiaravi kombinatsioonis bioloogilise komponendiga tagab üldise elulemuse pikenemine + 2,2 kuud. Ravivastuse suurenemine koos haigusest tingitud sümptomaatika vähendamise, ravivastusega haigete osakaal suureneb 16,1- 27,9%.
- Keemiaravi + bioloogilise ravi kombinatsiooni kasutamine haigetel võimaldab

suurendada ravivastusega haigete osakaalu ja pikendada progressioonivaba elulemust +1,5 kuud[6].

- Keemia-ja bioloogilise ravi kombinatsioonidega oodata:
- elukvaliteedi säilimist
- keskmise elulemise olulist pikenemist

4.2.teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Kõrvaltoimed

Kõige tõsisemad ramutsirumab-raviga (monoravina või koos tsütotoksilise keemiaraviga) seonduvad sümptomid olid:

- Seedetrakti perforatsioon**
- Tõsine seedetrakti verejooks**
- Arteriaalse trombemboolia juhud**

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed ramutsirumabiga ravitud patsientidel olid: **väsimus/asteenia, neutropeenia, leukopeenia, kõhulahtisus, ninaverejooks ja kõrge vererõhk.**

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud kahaneva raskusastmega.

Ramutsirumab kombinatsioonis paklitakseeliga[7]

Järgnevas tabelis on toodud nende kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste, mis põhinevad RAINBOW-uuringu tulemustel, mis on 3. faasi uuring kaugelearenenud maovähiga täiskasvanud patsientidel, kes olid randomiseeritud saama ravi ramutsirumabiga kombinatsioonis paklitakseeliga või platseebo pluss paklitakseel.

Tabel 2. Kõrvaltoimed, millest on teatatud $\geq 5\%$ RAINBOW-uuringus ramutsirumabiga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoime	Ramucirumab pluss paklitakseel (N=327)		Platseebo pluss paklitakseel (N=329)	
			Kõik toksilisuse astmed (%)	≥ 3 . astme toksilisus (%)	Kõik toksilisuse astmed (%)	≥ 3 . astme toksilisus (%)
Vere ja	Väga sage	Neutropeenia	54,4	40,7	31,0	18,8

Lümfisüsteemi häired	Väga sage	Leukopeenia	33,9	17,4	21,0	6,7
	Väga sage	Trombotsütopeenia	13,1	1,5	6,1	1,8
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüpoalbumineemia	11,0	1,2	4,9	0,9
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Ninaverejooks	30,6	0,0	7,0	0,0
Seedetrakti kahjustused	Väga sage	Seedetrakti verejooksu episoodid ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Väga sage	Stomatiit	19,6	0,6	7,3	0,6
	Väga sage	Kõhulahtisus	32,4	3,7	23,1	1,5
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Proteinuuria	16,8	1,2	6,1	0,0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus/asteenia	56,9	11,9	43,8	5,5
	Väga sage	Perifeerne turse	25,1	1,5	13,7	0,6

^a sh hüpertensiivne kardiomüopaatia.

^b MedDRA poolt eelistatud terminite hulgas on anaalne verejooks, verine kõhulahtisus, maoverejooks, seedetrakti verejooks, hematomees, hematotseesia, verejooks hemorroididest, Mallory-Weiss'i sündroom, meleena, ösofageaalne verejooks, rektaalne verejooks ja ülemise seedetrakti verejooks.

Kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, millest RAINBOW-uuringus teatati $\geq 1\%$ ja $< 5\%$ ramutsirumab plus paklitakseeliga ravitud patsientidel, olid seedetrakti perforatsioon (1,2% ramutsirumab koos paklitakseeliga vs 0,3% platseebo koos paklitakseeliga) ja sepsis (3,1% ramutsirumab koos paklitakseeliga vs 1,8% platseebo koos paklitakseeliga).

Ramutsirumab monoravina[6]

Järgnevas tabelis on toodud nende kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste, mis põhinevad REGARD uuringu tulemustel, mis on 3. faasi uuring kaugelearenenud maovähiga täiskasvanud patsientidel, kes olid randomiseeritud saama ravi ramutsirumabiga (monoravimina) plus parim toetav ravi või platseebot plus parim toetav ravi.

Tabel 3 Kõrvaltoimed, millest on REGARD uuringus teatatud $\geq 5\%$ ramutsirumabiga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass	Esinemisagedus	Kõrvaltoime ^{a,b}	Ramucirumab (N=236)	Platseebo (N=115)
---------------------	----------------	----------------------------	---------------------	-------------------

			Kõik toksilisuse astmed ^c (%)	3.-4. astme toksilisus (%)	Kõik toksilise astmed (%)	3.-4. astme toksilisus (%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpokaleemia ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Sage	Hüponatreemia	5,5	3,4	1,7	0,9
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu	9,3	0	3,5	0
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Väga sage	Diarröa	14,4	0,8	8,7	1,7

^a MedDRA poolt eelistatud termin (Versioon 15.0)

^b Cyramza puhul ei esinenud 5. astme kõrvaltoimeid. Esines üks 4. astme kõrvaltoime hüpokaleemia ja üks hüponatreemia näol.

^c Vaadake NCI CTCAE kriteeriumit (Versioon 4.0) iga toksilisuse astme kohta.

^d MedDRA poolt eelistatud terminite hulgas on: vere kaaliumitaseme vähenemine ja hüpokaleemia.

^e MedDRA poolt eelistatud terminite hulgas on: vererõhu tõus ja hüpertensioon.

^f MedDRA poolt eelistatud terminite hulgas on: kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja maksavalu.

Kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, millest REGARD uuringus teatati $\geq 1\%$ ja $< 5\%$ ramutsirumabiga ravitud patsientidel, olid: neutropeenia, arteriaalne trombemboolia (vt lõigud 4.2 ja 4.4), soolesulgus, ninaverejooks ja nahalööve.

Kliiniliselt olulised toimed (sh ≥ 3 . astme toimed), mida täheldati ramutsirumabiga ravitud patsientidel kliiniliste uuringute vältel ja mis seostuvad antiangiogeense raviga, olid: seedetrakti perforatsioonid, infusioonireaktsioonid ja proteinuuria .

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Ohutusprofiil on ramucirumabi puhul hästi kirjeldatud kahes eelpool mainitud III faasi randomiseeritud uuringus. Vt. p 4.2.

Hüpertooniat ravitakse vastavalt hüpertoonia ravijuhistele. Neutropeenia korral kasutatakse vajadusel kas doosi reduktsiooni, granulotsüütide kasvufaktoreid.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Patsient on ravil ja jälgimisel onkoloogil.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust on lubatud kasutada vaid erikoolituse saanud personalil ja ravi teostatakse vaid näidustusel.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ravi on näidustatud vaid täiskasvanud patsiendile, kel diagnoositud kaugelearenenud ja/või mitteoperaabelne mao-või söögitoru adenokartsinoom. Patsiendi üldseisund vastab ECOG 0-1.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 7 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Eesti Vähiregistri andmed (C16) on järgmised:

Orienteeruv (numbrid on eelduslikud) metastaatilise maovähi diagnoosiga patsientide koguarv aasta kohta on 150 .

Seejuures II raviliini jaoks sobilikud kriteeriumid täidavad ca 50% neist kes said I liini ravi ehk 50 haiget, neist 30-40 puhul võiks sobida ravi kas ramucirumab monoterapia näol või kombinatsioonis paklitakseliga. Ajas on oodata haigete arvu pigem vähenemist kui lisandumist.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t* 2019	Patsientide arv aastal t+1 2020	Patsientide arv aastal t+2 2021	Patsientide arv aastal t+3 2022
1	2	3	4	5
C15...C16	30	30	30	25

*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

- a) ambulatoorne keemiaravi osakond
- b) keemiaravi päevaosakond

c) statsionaarne keemiaravi osakond

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Patsient vajab põhjalikku selgitust teostatava ravi eesmärgi, läbiviimise ning võimalike raviga kaasnevate kõrvalmõjude kohta.

Ramutsirumabi soovituslik annus on 8 mg/kg 28-päevase ravitsükli 1. ja 15. päeval, enne paklitakseeli infusiooni. Paklitakseeli soovituslik annus on 80 mg/m², manustatuna veenisisesel infusioonina umbes 60 minuti jooksul, 28-päevase ravitsükli päevadel 1, 8 ja 15. Enne iga paklitakseeli infusiooni tuleb patsiendi maksafunktsiooni hindamiseks määrata täielik vererakkude arv ja teha vere biokeemiline analüüs. Kriteeriumid, mis peavad olema täidetud enne iga paklitakseeli infusiooni, on toodud tabelis 1.

Tabel 1: Kriteeriumid, mis peavad olema täidetud enne iga paklitakseeli infusiooni

	Kriteerium
Neutrofiilid	1. päev: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 8. ja 15. päev: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombotsüüdid	1. päev: $\geq 100 \times 10^9/l$ 8. ja 15. päev: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubiin	$\leq 1,5 \times$ normi ülempiirist (ULN)
Aspartaadi aminotransferaas (ASAT)/alaniini aminotransferaas (ALAT)	Maksametastaasid puuduvad: ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ ULN Maksametastaasid: ALAT/ASAT $\leq 5 \times$ ULN

Ramucirumab monoravina

Ramutsirumabi soovituslik annus monoravimina on 8 mg/kg iga 2 nädala järel.

Ravi kestus

On soovitatav, et ravi jätkatakse kuni haigus progresseerub või kuni ilmneb vastuvõetamatu toksilisus.

Premedikatsioon

Premedikatsiooniks soovitatakse enne ramutsirumabi infusiooni manustada histamiin-H1 antagonistide (nt difenhüdramiini). Kui patsiendil tekib 1. või 2. astme infusioonireaktsioon (vastavalt Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldistele kriteeriumidele [NCI CTCAE]), peab premedikatsiooni tegema enne kõiki järgnevat infusioone. Kui patsiendil tekib 1. või 2. astme infusioonireaktsioon (IR), tuleb manustada deksametasooni (või sellele võrdväärset ravimit); seejärel tuleb järgnevate infusioonide ajal premedikatsiooniks kasutada järgmisi või nendega võrdväärseid ravimeid: intravenoosselt histamiin-H1 antagonistide (nt difenhüdramiinvesinikkloriid), paratsetamooli ja deksametasooni.

Premedikatsiooni nõudeid ja täiendavat teavet palun vaadata paklitakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Ravi teostatakse vaid onkoloogi järelvalve all.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);
Põhja–Eesti Regionaalhaigla, Ida–Tallinna Keskhaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikum

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

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;
Ei ole vajadust

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Nõuded kehtestatud riiklikul tasemel.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Professionaalselt kõrgetasemelise teenuse puhul negatiivset mõju planeeritavale tulemusele ei ole

8. Kulutõhusus:

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;
Lisatud eraldi dokumendina.

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Puuduvad

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Puuduvad

9. Omaosalus
9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult
1) hinnang patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult; Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile ning töövõimele ning ravi kallist maksumust, peaks omavastutus olema minimaalne. Tegemist on töövõimetute või osalise töövõimega inimestega, kes ise kulutusi vähiravile ei peaks tegema.

10. Esitamise kuupäev	
11. Esitaja nimi ja allkiri	Dr. Andrus Mägi, onkoloog

12. Kasutatud kirjandus
Vt. viited allpool.

1. Jemal A. Global burden of cancer: opportunities for prevention. *Lancet* 2012; 380: 1797-1799.
2. Lordick F, Lorenzen S, Yamada Y, Ilson D. Optimal chemotherapy for advanced gastric cancer: is there a global consensus? *Gastric Cancer* 2014; 17: 213-225.
3. Cervantes A, Roda D, Tarazona N et al. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 60-67.
4. Kang JH, Lee SI, Lim do H et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1513-1518.
5. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 78-86.
6. Liguigli W, Tomasello G, Toppo L et al. Ramucirumab for metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: results and implications of the REGARD trial. *Future Oncol* 2014; 10: 1549-1557.
7. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235.
8. Tehfe M, Tabchi S, Laterza MM, De Vita F. Ramucirumab in HER-2-positive gastroesophageal adenocarcinoma: an argument for overcoming trastuzumab resistance. *Future Oncol*. 2018 Feb;14(3):223-228. doi: 10.2217/fon-2017-0434. Epub 2018 Jan 10.

9. Al-Batran S.-E, Van Cutsem E, Oh C et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):673-9

