

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoteraapia Ühing</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel. 7319800</i>
E-posti aadress	<i>onkoteraapia@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Dr. Anneli Elme, Sütiste 19, Tallinn 11619, tel 6172436, e-mail: anneli.elme@regionaalhaigla.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Kolorektaalvähi keemiaravi kuuri piirhind
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	322R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Kolorektaalvähi keemiaravi kuuri piirhinna tõstmine Täiendused 2012 esitatud taotlusele</i>  <u>Ettepanekud muudatusteks:</u>  <u>Ravitulemuste parandamiseks tõsta kolorektaalvähi süsteemravi komplekshinda, mis võimaldaks suuremale hulgale haigeile teostada keemia-ja bioloogilise ravi kombinatsioonravi.</u>  Soovime tõsta keemiaravi + EGFR inhibiitori (tsetukasimabi või panitumumabi) ravi osakaalu I raviliinis (neoadjuvantne ja palliatiivne ravi) kokku 40% (hetkel kehtiv 10%).
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> 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.

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

	<input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <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 põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

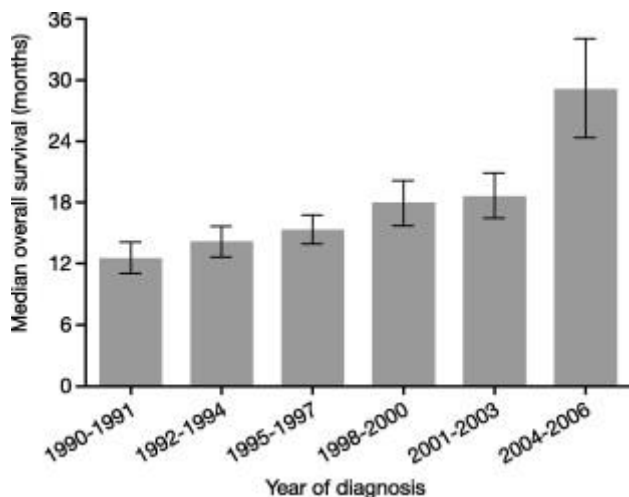
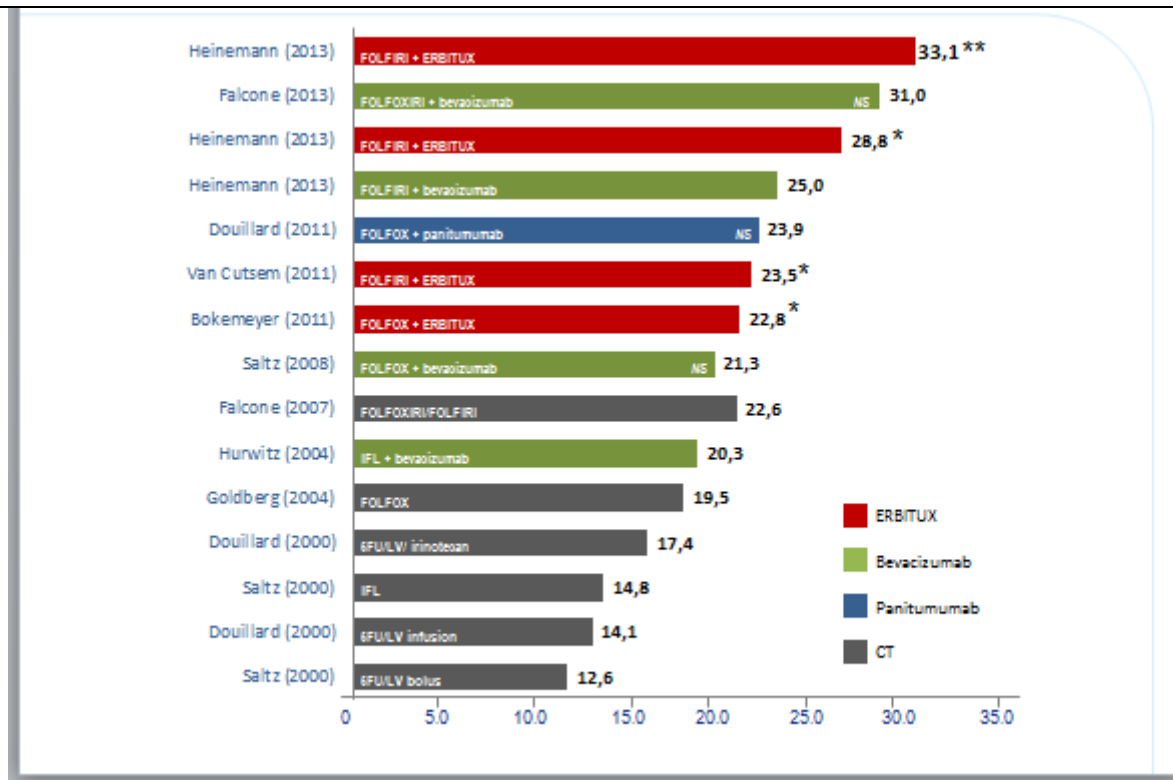
#### **Metastaatiline kolorektaalvähk (C18; C19; C20).**

Eestis oli aastal 2009 kokku 776 kolorektaalvähi esmasjuhtu (Eesti Vähiregister). Haigestumus näitab tõusutrendi 2-3% 5 aasta jooksul. Metastaatilise kolorektaalvähi ravitulemustes on maailmas viimase 20 aasta jooksul saavutatud läbimurre: kaasaegse nn. kolmik-raviga (keemiaravi kombinatsioonis bioloogilise raviga) on kaugelearenenud kasvajaga haige üldine elulemus lähenemas 3 aastale ehk siis ajaliselt kahekordistunud ( 19 kuud => 33.1 kuud) võrreldes vaid keemiaraviga (Grothey A et al.).

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

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

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



(V. Heinemann et al Cancer Treatment reviews 2013)

Eestis on paraku diagnoosimise hetkel tegemist metastaatilise s.t. kaugelearenenud haigusega ca 250 juhul (Eesti Vähiregister). 80%-le neist haigetest võiksime teostada oluliselt elupäevi pikendavat, kaebusi leevendavat/kontrollivat ja elukvaliteeti parandavat (nn. palliatiivset) keemiaravi. 20% haigusjuhtude puhul on tegemist solitaarsete (üksikute) metastaasidega maksas ja/või kopsus, mil agressiivse, multimodaalse (süsteemse ja kirurgilise) raviga on võimalik saavutada täielik paranemine (5 aasta elulemus 40%).

#### Ettepanekud muudatusteks:

Ravitulemuste parandamiseks tõsta kolorektaalvähi süsteemravi komplekshinda, mis võimaldaks suuremale hulgale haigeile teostada keemia-ja bioloogilise ravi kombinatsioonravi.

Soovime tõsta keemiaravi + EGFR inhibiitori (tsetukasimabi või panitumumabi) ravi osakaalu I

raviliinis (neoadjuvantne ja palliatiivne ravi) kokku 40% (hetkel kehtiv 10%).

Alates 2014 aastast muudavad tsetuksimabi ja panitumumabi müügiloo hoidjad ravimiomaduste kokkuvõtet, mis toob muudatuse KRAS geenitesti osas. Kui varasemalt oli nõutav enne ravi alustamist EGFR inhibiitriga KRAS testimine, siis uue soovitusena tuleks enne ravi alustamist määrata metsikut tüüpi RAS-i (KRAS ja NRAS) staatus. Mutatsioonstaatust peab määrama kogemustega laboratoorium, kasutades valideeritud uurimismeetodit KRAS-i ja NRAS-i (2., 3. ja 4. eksoni) mutatsioonide määramiseks.

RAS on inimestel vähi korral üks sagedamini aktiveeruvaid onkogeenide perekondi. RAS-geenide mutatsioonide tulemusena teatavates kriitilistes kohtades 2., 3. ja 4. eksonis aktiveeruvad RAS-valgud konstitutiivselt olenemata EGFRi signaalidest.

RAS testi kasutusele võtmine kitsendab patsientide arvu, kellele EGFR inhibiitoriga kombinatsioonravi on näidustatud tagades sellega kuluefektiivsema süsteemravi.

## **METASTAATILISE KOLOREKTAALVÄHI RAVI.**

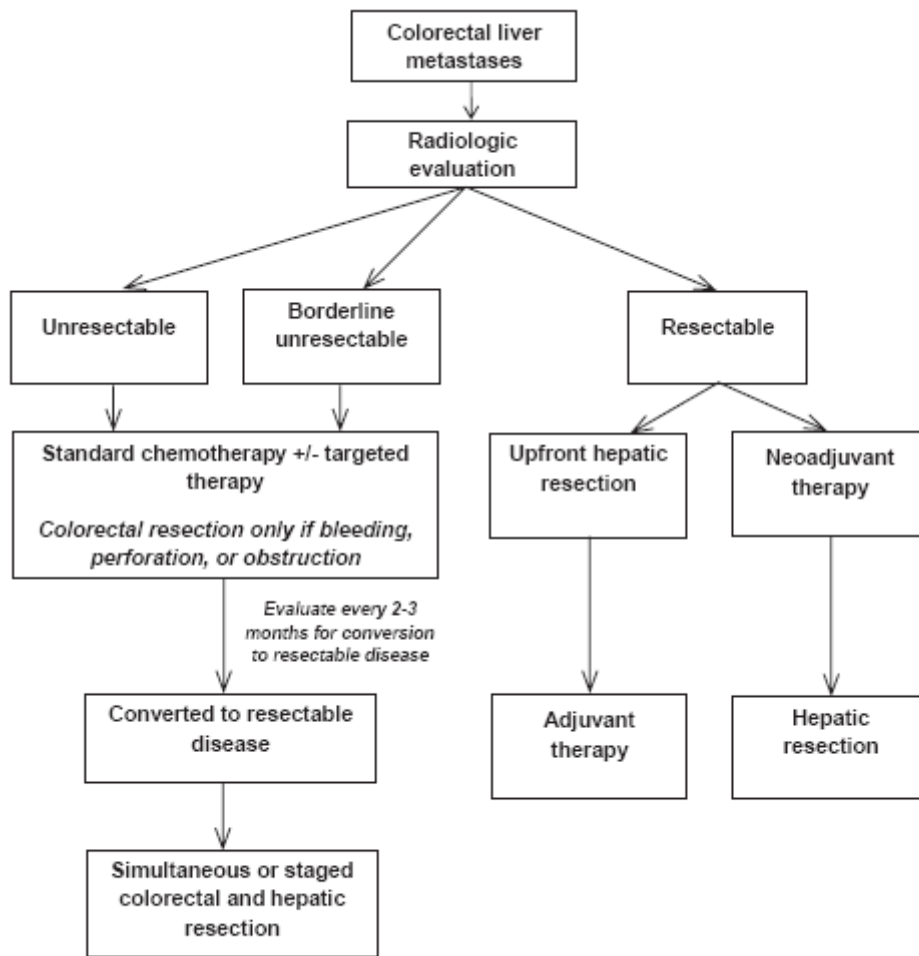
### **Bioloogilise ravi lisamine keemiaravile:**

- 1) Pikendab elulemust**
- 2) Tõstab kuratiivsete reseksioonide tõenäosust=> paraneb tõenäosus terveneda kaugelearenud vähktõvest**

Paraku valdaval osal (80%) haigetel on diagnoosifaasis tegemist mitte-operaabelsete metastaasidega. Ligikaudu 15-25% haigetel on tegemist sünkroonsete maksa ja/või kopsu metastaasidega, mis on potentsiaalselt eemaldatavad. Eelduseks on aga efektiivne süsteemravi kasvaja massi vähendamiseks, metastaaside operaabelseks muutmiseks. Kombineeritud süsteemravi efektiivsus haiguse resektabelsuse parandajana on selgunud mitmetest kliinilistest uuringutest[1, 2] [3]

Kaugmetastaaside radikaalne reseksioon pikendab üldist elulemust. 5 aasta elulemus peale maksametastaaside reseksiooni on 24-40%. Kuratiivne (R0) lõikus on ainus tõeline võimalus kaugmetastaasidega haigete pika-aegsele elule[4]

(Skeem 1). Metastaatiline kolorektaalvähk, käsitluse algoritm:



Luu,C, JGO 2013,

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

Viitan siinkohal viisakalt ka varasemas taotluses esitatud andmeile. ERBITUXI (tsetuksimabi) lisamine kemoterapiale suurendab üksnes kemoterapiaga võrreldes oluliselt ravivastuse määra (edaspidi RR) ja üldist elulemust (edaspidi OS) ning vähendab oluliselt progressiooniriski metsikut tüüpi RAS-i sisaldava metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel, ja seda madala toksilisusega[5].

Ravi kuluefektiivust on võimalik samuti parandada kui ravimid on ordineeritud haigeile kellel nad suurima tõenäosusega kasu toovad[6].

TSETUKSIMABI toime kauglearenenud jämesoole vähi ravis on samuti leidnud kinnitust mitmes II ja III faasi randomiseeritud uuringus [1, 7] [8, 9].

**Tsetuksimabi uuringupublikatsioonide osas viitan viisakalt varasematele taotlustele!**

**2012. aastal teostati randomiseeritud CRYSTAL ja OPUS uuringute kokkuvõttev analüüs**

**tsetuksimabi lisamisest esmavalikuks olevale keemiaravi metsikut tüüpi KRAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi ravis[3].**

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes CRYSTAL ja OPUS ilmnis, et tsetuksimabi lisamine esimene liini keemiaravile parandas metsikut tüüpi KRAS-iga metastaatilise kolorektaalvähiga (mCRC) patsientidel märkimisväärselt ravitulemust võrreldes vaid keemiaravi saanud patsientidega. Mõlema uuringu iga patsiendi andmete alusel tehti kokkuvõttev analüüs, kus patsientidel, kellel oli võimalik hinnata KRAS-i ja BRAF-i mutatsiooni seisundit, uuriti üldist elulemust (OS), progresseerumisvaba elulemust (PFS) ja parimat üldist ravivastust (ORR). Mutatsiooni seisundit võrreldi ravirühmades logaritmilise astangtesti ja Cochrani-Manteli-Haenszeli testi abil.

Tulemusena selgus, et 845-l metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsiendil **parandas** keemiaravi **tsetuksimabi lisamine** märkimisväärselt **OS-i** (riskide suhe [HR] 0,81;  $p = 0,0062$ ), **PFS-i** (HR 0,66;  $p < 0,001$ ) ja **ORR-i** (riskisuhe 2,16;  $p < 0,0001$ ).

Uuringute CRYSTAL ja OPUS koondandmete analüüs kinnitab veel kord, et tsetuksimabi lisamine esmavalikuks olevale keemiaravile parandab metsikut tüüpi KRAS-iga mCRC-ga patsientidel kõiki tõhususe lõppnäitajaid.

**Ye et al., avaldasid 2013 a metsikut tüüpi KRAS-iga kolorektaalvähi maksaga piirdunud resetseerimatute metastaasidega patsientidel tsetuksimabi ja keemiaravi kombinatsiooni hindava randomiseeritud kontrollitud uuringu andmed[10].**

Antud uuringus hinnati tsetuksimabi ja keemiaravi kombinatsiooni tõhusust kolorektaalvähi primaarselt mitte-resetseeritavate maksa metastaaside esimeses raviliinis. Maksa levinud, primaarselt mitte-operaabelsed kolorektaalvähi patsiendid randomiseeriti juhuslikult kas keemiaravi (FOLFIRI) või mFOLFOX6 ja tsetuksimabi kombinatsioonravi (ravirühm A) või ainult keemiaravi (ravirühm B) saavasse rühma. Esmane tulemusnäitaja maksa metastaaside resekteeritavus. Teised tulemusnäitajad olid kasvaja ravivastus ja elulemus. Pärast järelkontrolli mediaanväärtuse 25,0 kuu möödumist oli kõikide patsientide 3 aasta üldine elulemus (OS) 30% ja elulemuse aja mediaanväärtus (MST) 24,4 kuud. Maksa metastaaside R0-resekteerimise osakaal ravirühmas A oli 25,7% (70-st patsiendist 18) ja ravirühmas B 7,4% (68-st patsiendist 5), mis olid statistiliselt oluline erinevus ( $P < 0,01$ ). Ravirühmas A olevatel patsientidel suurenes ravirühma B patsientidega võrreldes objektiivse ravivastuse osakaal (57,1% vs. 29,4%;  $P < 0,01$ ), 3 aasta OS (41% vs. 18%;  $P = 0,013$ ) ja MST (30,9 vs. 21,0 kuud;  $P = 0,013$ ). Ravirühma A patsientidel, kellel resetseeriti maksa metastaasid, paranes märkimisväärselt MST (46,4 vs. 25,7 kuud;  $P < 0,01$ ) võrreldes nendega, keda ei opereeritud. Tsetuksimabi ja keemiaravi kombinatsioon suurendas metsikut tüüpi KRAS-iga kolorektaalvähi algselt resetseerimatute maksa metastaasidega patsientidel maksa metastaaside resetseeritavuse tõenäosust ning parandas ravivastust ja elulemust ainult keemiaraviga võrreldes[10]. Seda kombinatsiooni tuleks pidada RAS wilde type alarühmaga mCRC haigete standardraviks.

Üldist elulemust, maksa metastaaside resekteerimise ja ravivastust kolorektaalvähi algselt mitteopereeritavate maksa metastaasidega patsientidel ja pärast ravi FOLFOX-i/tsetuksimabiga või FOLFIRI/tsetuksimabiga vaaadeldi ka uuringus CELIM [11].

Tsetuksimabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamisel on ilmnenu, et suureneb tuumori vastus ravile ja maksa metastaaside resetseeritavus [1, 2].

Patsiendid, kellel olid tehniliselt mitteresetseeritavad maksa metastaasid ja/või > 4 maksa metastaasi, randomiseeriti kas FOLFOXi/tsetuksimabi (ravirühm A) või FOLFIRI/tsetuksimabi saavasse rühma (ravirühm B)[11, 12].

Ajavahemikul 2004. aasta detsembrist kuni 2008. aasta märtsini randomiseeriti 56 patsienti ravirühma A ja 55 patsienti ravirühma B. Selle analüüsi jaoks hinnati üldise elulemuse (OS) suhtes 109 patsienti ja progresseerumisvaba elulemuse (PFS) suhtes 106 patsienti. OS-i mediaanväärtus oli 35,7 [95% CI: 27,2–44,2] kuud (ravirühm A: 35,8 [28,1–43,6], ravirühm B: 29,0 [16,0–41,9], HR 1,03 [0,66–1,61], p = 0,9). PFS-i mediaanväärtus oli 10,8 [9,3–12,2] kuud (ravirühm A: 11,2 [7,2–15,3], ravirühm B: 10,5 [8,9–12,2], HR 1,18 [0,79–1,74], p = 0,4). R0-reseksiooniga patsientidel oli parem OS (mediaanväärtus: 53,9 [35,9–71,9] vs. 27,3 [21,1–33,4] kuud, p = 0,002) ja PFS (mediaanväärtus 15,4 [11,4–19,5] vs. 8,9 [6,7–11,1] kuud, p < 0,001) kui patsientidel, kellel ei tehtud R0-reseksiooni. R0-reseksiooniga kaasneva pikema OS-i suundumus kinnitati patsientide alamrühmas, kes saavutasid osalise või täieliku ravivastuse (mediaanväärtus 54,6 [29,2–79,9] vs. 41,6 [31,0–52,3, statistiliselt ebaoluline erinevus). 5 aasta elulemus kõikide R0-reseksiooniga patsientide hulgas oli 46,2%.

Ravijärgsel kirurgilise ravi radioloogilisel ülevaatel põhineval resetseeritavuse hinnangul (HR 0,50 [0,29–0,85]) oli märkimisväärne mõju üldisele elulemusele, võrreldes ravieelse radioloogilise kuvamisega (HR 0,77 [0,42–1,41]). Selles uuringus kinnitati, et valitud patsientidel, kellel olid kolorektaalvähi algselt resetseerimatud maksa metastaasid ja keda raviti multidistsiplinaarselt, paranes oluliselt elulemus. Kinnitus ka nii süsteemse ravi tõhususe kui ka maksa metastaaside mõju prognoosile.

Nordlinger viis 2007 aastal läbi objektiivse ravivastuse ja eduka reseksiooni seostest läbiviidud retrospektiivse analüüsi, mis näitas kõrget korrelatsiooni keemiaravi ravivastuse (RR) ja maksa metastaaside reseksiooni õnnestumise vahel. Korrelatsiooni oli tugevam (0,96; p = 0,002) selekteeritud patsientide rühmas, (kel tegemist vaid isoleeritud maksa metastaasidega), versus mitte-selekteeritud haiged (0,74; p < 0,001). Reseksiooni osakaal selekteeritud haigete rühmas, kes olid saanud preoperatiivset, neoadjuvantset keemiaravi ulatus 24% kuni 54%-ni, versus 1% kuni 26% mitte-selekteeritud rühmas. 5 aasta elulemus mitte-resetseeritud hulgas oli 0-5% samal ajal maksa metastaaside reseksiooni läbinute hulgas oli se 25-40%[13].

Seega – kliiniliselt on ülioluline metastaatilise kolorektaalvähi I raviliinis alustada keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga – ainus võimalus välja selgitada potentsiaalselt kuratiivsed haiged. Metsikut tüüpi RAS-i alatüübiga kasvaja korral näidustatud tsetuksimabi kombineerimine keemiaraviga. KRAS “mutant-type” alavormi korral bevacizumabi kombinatsioon keemiaraviga.

Euroopa parimate erialaspeetsialistide koostöös koostatud ESMO konsensuslik ravijuhis soovib metastaatilise kolorektaalkartsinoomi (IV st) esmavaliku ravina metsikut tüüpi RAS staatusega patsientidel kasutada EGFR inhibiitori (panitumumab või tsetuksimab) ja FOLFOX või FOLFIRI keemiaravi järgnevatel juhtudel:

- Neoadjuvantse ravina esimesse kliinilisse gruppi kuuluvatel patsientidel (patsiendid, kelle metastaasid on potsentsiaalselt kirurgiliselt ravitavad). EGFR inhibiitori lisamine keemiaravile suurendab oluliselt maksametastaaside

ravivastuse määra [14-16] ja resetseeritavust.

Ameerika Ühendriikide NCCN ravijuhis soovib kasutada EGFR inhibiitoreid kombinatsioonis tavapärase keemiaraviga metsikut tüüpi RAS staatusega patsientidel järgmistel juhtudel:

- Kirurgilist eemaldamist võimaldav kasvaja ja metastaasid piirduvad ainult kopsu või maksaga. Neoadjuvantravi pärast kasvaja ja metastaaside kirurgilist eemaldamist metsikut tüüpi KRAS-iga patsientidel, või pärast kolektoomiat maksametastaaside kirurgilise ravi induktsiooniks.
- Patsientidel, kelle metastaasid piirduvad ainult kopsu või maksaga ja neid ei ole võimalik kirurgiliselt eemaldada. Raviga võidakse saavutada metastaaside resetseeritavus.

### **Palliatiikses ravis:**

2013 aasta ASCO-1 esitleti uusima uuringu FIRE 3 tulemusi. FIRE-3 on sõltumatu, randomiseeritud ja kontrollitud III faasi võrdlusuuring. Uuringus FIRE-3 osales 752 metastaatilise käärsoolevähiga patsienti, kellest 592 puhul on kinnitatud, et neil on muteerumata KRASi 2. eksoniga kasvajakud. Nendest 297 patsienti randomiseeriti Erbituxi ja FOLFIRI kombinatsioonravi rühma ning 295 bevatsisumaabi ja FOLFIRI kombinatsioonravi rühma. FIRE-3 esmast tulemusnäitajat – objektiivne ravivastuse määr (uurijate hinnangul) – ei saavutatud (Erbituxi puhul 62% ja bevatsisumaabi puhul 58%; riskisuhe 1,18).

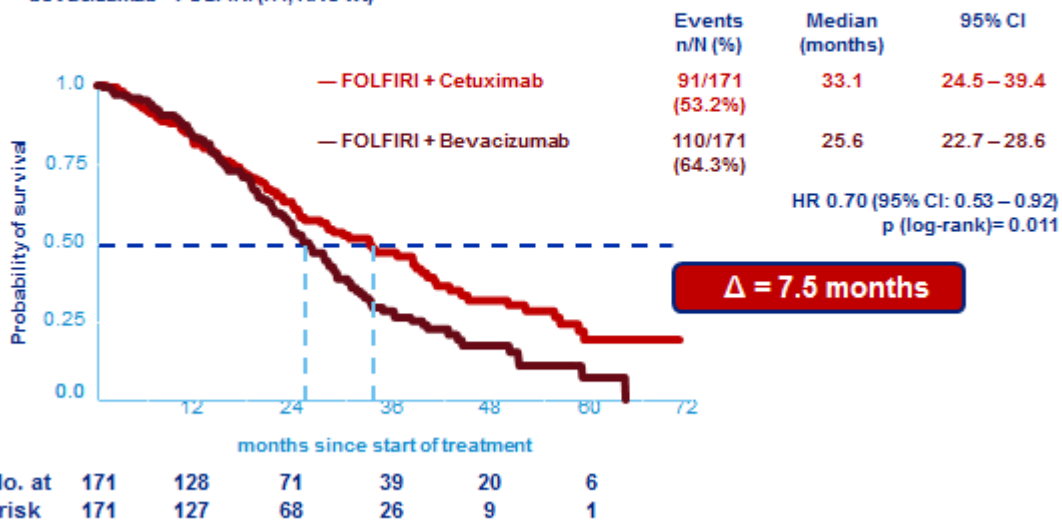
Kasvaja RAS-staatus analüüs:

Muteerumata RAS-geeniga kasvajakudega metastaatilise käärsoolevähiga patsientide (n=342) seas oli keskmine üldine elumus **33,1 kuud** esmase ravina Erbituxi ja FOLFIRIt saanud patsientidel ning **25,6 kuud** bevatsisumaabi ja FOLFIRIt saanud patsientidel (riskisuhe: 0,70; 95%-line usaldusvahemik: 0,53–0,92; p=0,011). OS kasu + 7.5 kuud!



## Overall survival

- Clinically meaningful difference in median OS of 7,5 months (HR 0.70) with cetuximab + FOLFIRI vs bevacizumab + FOLFIRI (ITT, RAS wt)



Objektiivne ravivastuse määr paranes märkimisväärselt (65,5% Erbituxi ja FOLFIRI puhul v. 59,6% bevatsisumaabi ja FOLFIRI puhul;  $p=0,157$ ). Progressioonivaba elumlemuses vahet ei ilmnenu: keskmine progressioonivaba elumus oli Erbituxi ja FOLFIRI kombinatsioonravi puhul 10,4 kuud ning bevatsisumaabi ja FOLFIRI kombinatsioonravi puhul 10,2 kuud; riskisuhe: 0,93; 95%-line usaldusvahemik: 0,74–1,17;  $p=0,54$ .

Muteerunud RAS-geeniga patsientide ( $n=178$ ; KRASi ja NRASi 2., 3. ja 4. eksoni mutatsioonid) rühmas oli esmase ravina Erbituxi ja FOLFIRIt saanud patsientide üldine elumus 20,3 kuud ning bevatsisumaabi ja FOLFIRIt saanud patsientide rühmas 20,6 kuud (riskisuhe: 1,09; 95%-line usaldusvahemik: 0,78–1,52;  $p=0,60$ ). Erbituxi ja FOLFIRI kombinatsioonravi rühma patsientide seas oli keskmine progressioonivaba elumus 7,5 kuud ning bevatsisumaabi ja FOLFIRI kombinatsioonravi rühma patsientide seas 10,1 kuud (riskisuhe: 1,31; 95%-line usaldusvahemik: 0,98–1,78,  $p=0,085$ ), kusjuures objektiivne ravivastuse määr oli vastavalt 38% ja 51,2% ( $p=0,097$ ).

Uute RAS-geeni mutatsioonidega patsientide ( $n=65$ ; KRASi 3. ja 4. eksoni ning NRASi 2., 3., ja 4. eksoni mutatsioonid) rühmas oli esmase ravina Erbituxi ja FOLFIRIt saanud patsientide üldine elumus 16,4 kuud ning bevatsisumaabi ja FOLFIRIt saanud patsientide rühmas 20,6 kuud (riskisuhe: 1,20; 95%-line usaldusvahemik: 0,64–2,28;  $p=0,57$ ). Erbituxi ja FOLFIRI kombinatsioonravi rühma patsientide seas oli keskmine progressioonivaba elumus 6,1 kuud ning bevatsisumaabi ja FOLFIRI kombinatsioonravi rühma patsientide seas 12,2 kuud (riskisuhe: 2,22; 95%-line usaldusvahemik: 1,28–3,86;  $p=0,004$ ), kusjuures objektiivne ravivastuse määr oli vastavalt 38,2% ja 58,1% ( $p=0,97$ ). Uuringus ei teatatud uutest ohutusprobleemidest kummagi ravirühma puhul ning mõlema kombinatsiooni puhul olid toksilisuse näitajad ootuspärased ja kontrollitavad.

Panitumumabi uuringupublikatsioonid vt. taotluse lõpus:

I raviliini tähtsusest üldisele elulemusele on viidatud mitmete autorite poolt:

Parameeter	I raviliin	II raviliin	Hilisemad raviliinid
ORR (%)*	38.0–64.0 <sup>1,2</sup>	10.3–35.0 <sup>5,6</sup>	1.0–12.8 <sup>8,9</sup>
Keskmine PFS (kuudes)	8.3–10.6 <sup>3,4</sup>	4.0–7.3 <sup>5,7</sup>	1.9–3.7 <sup>8,9</sup>

1. Maughan TS, et al. *Lancet* 2011;377:2103–2114; 2. Saltz LB, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–2019;  
3. Bokemeyer C, et al. *Ann Oncol* 2011;22:1535–1546; 4. Hurwitz H, et al. *New Engl J Med* 2004;350:2335–2342;  
5. Langer C, et al. *ESMO* 2008 (Abstract No. 385P); 6. Peeters M, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:4706–4713;  
7. Giantonio BJ, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–1544; 8. Grothey A, et al. *Lancet* 2013;38:303–312;  
9. Karapetis CS, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1757–1765

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

Hetkel on Erbituxi kasutusel metastaatilise kolorektaalvähi ravis 80 riigis ning Euroopas on see heaks kiidetud EGFRi ekspresseeriva, metsikut tüüpi RAS-i metastaatilise kolorektaalvähi kombinatsioonravis koos kemoterapiaga.

Erbituxi kombinatsioonis standardsete kemoterapiarežiimidega FOLFIRI ja FOLFOX soovitatakse üha enam kasutada metsikut tüüpi RAS-i sisaldava metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide eelistatud esmase ravina, mis kujutab endast sammu isikustatud ravi suunas[17, 18]

Ainus hetkel avaldatud EGFR inhibiitorite **omavaheline otsene võrdlusuuring** (vt. Uuringupubliktsoonides nr 18, Price, T jt), mille tulemused sisalduvad ka ravimi VECTIBIX ravimi omaduste kokkuvõttes (lisatud). **Uuring tõestas EGFR-inhibiitorite panitumumabi ja tsetuksimabi samaväärsust.**

#### Panitumumab esmavaliku ravimina kombinatsioonis FOLFOX keemiaraviskeemiga

Panitumumabi hinnati randomiseeritud kontrollitud uuringus 1183 patsiendil esmaseks tulemusnäitajaks olnud progressioonivaba elulemuse (PFS) alusel (vt tabel. nr 17). Teised peamised tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS), objektiivse ravivastuse määr (ORR), aeg ravivastuseni, aeg progressioonini (TTP) ja ravivastuse kestus. Uuringut analüüsiti ettevaatavalt kasvaja KRAS-i (2. eksoni) staatuse suhtes, mis oli hinnatav 93% patsientidest. Teostati plaaniline retrospektiivne efektiivsuse ja ohutuse analüüs alarühmades RAS (KRAS ja NRAS) ja RAS/BRAF biomarkerite staatuse alusel.

Plaaniline retrospektiivne alarühma analüüs hõlmas 641 patsienti selle uuringu 656 patsiendist, kellel oli metsikut tüüpi KRAS-iga (2. ekson) mKRK. Metsikut tüüpi KRAS-i 2. eksoni (koodonid 12/13) staatusega kasvaja proovides uuriti täiendavaid RAS

mutatsioone KRAS-i 3. eksonis (koodon 61) ja 4. eksonis (koodonid 117/146) ning NRAS-i 2. eksonis (koodonid 12/13), 3. eksonis (koodon 61) ja 4. eksonis (koodonid 117/146). Metsikut tüüpi KRAS-i 2. eksoniga populatsioonis leiti täiendavaid RAS mutatsioone ligikaudu 16%.

Metsikut tüüpi RAS-iga mKRK ja muteerunud RAS-iga mKRK-ga patsientide esmase analüüsi tulemused on esitatud järgnevas tabelis.

	<b>Panitumumab pluss FOLFOX (kuud)</b> <b>Mediaan (95% CI)</b>	<b>FOLFOX (kuud)</b> <b>Mediaan (95% CI)</b>	<b>Erinevus (kuud)</b>	<b>Riskide suhe (95% CI)</b>
<b>Metsikut tüüpi RAS-iga populatsioon</b>				
PFS	10,1 (9,3; 12,0)	7,9 (7,2; 9,3)	2,2	0,72 (0,58; 0,90)
OS	26,0 (21,7; 30,4)	20,2 (17,7; 23,1)	5,8	0,78 (0,62; 0,99)
<b>Muteerunud RAS-iga populatsioon</b>				
PFS	7,3 (6,3; 7,9)	8,7 (7,6; 9,4)	-1,4	1,31 (1,07; 1,60)
OS	15,6 (13,4; 17,9)	19,2 (16,7; 21,8)	-3,6	1,25 (1,02; 1,55)

CI= usaldusvahemik

#### Panitumumab teise rea ravis kombinatsioonis FOLFIRI keemiaraviskeemiga

Panitumumabi hinnati randomiseeritud kontrollitud uuringus 1186, mKRK-ga patsiendil esmasteks tulemusnäitajateks olnud üldise elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) alusel (vt p3.1 nr 16). Teised peamised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (ORR), aeg ravivastuseni, aeg progressioonini (TTP) ja ravivastuse kestus. Uuringut analüüsiti ettevaatavalt kasvaja KRAS (2. eksoni) staatuse suhtes, mis oli hinnatav 91% patsientidest.

Efektiivsustulemused metsikut tüüpi KRAS-iga ja muteerunud KRAS-iga mKRK-ga patsientide kohta on esitatud allolevas tabelis. 18% (n = 115) metsikut tüüpi KRAS-iga mKRK-ga patsientidest oli eelnevalt saanud ravi bevatsizumabiga. PFS ja ravivastuse määr olid sarnased vaatamata eelnevale ravile bevatsizumabiga.

	<b>Teise rea mKRK metsikut tüüpi KRAS-iga (2. ekson) populatsioon</b>		<b>Teise rea mKRK muteerunud KRAS-iga (2. ekson) populatsioon</b>	
	<b>Panitumumab pluss FOLFIRI (n = 303)</b>	<b>FOLFIRI (n = 294)</b>	<b>Panitumumab pluss FOLFIRI (n = 238)</b>	<b>FOLFIRI (n = 248)</b>
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	36% (31%, 42%)	10 % (7%, 14%)	13% (9%, 18%)	15% (11%, 20%)
Riskide suhe (95% CI)	5,50 (3,32, 8,87)		0,93 (0,53, 1,63)	
Ravivastuse kestuse mediaan (kuud) (95% CI)	7,6 (6,5; 9,4)	6,6 (5,7; 10,9)	5,8 (5,5; 7,4)	5,3 (4,6; 7,9)
<b>PFS</b>				
Mediaan (kuud) (95% CI)	6,7 (5,8; 7,4)	4,9 (3,8; 5,5)	5,3 (4,2; 5,7)	5,4 (4,0; 5,6)
Mediaani erinevus (kuud)	1,8		-0,1	
Riskide suhe (95% CI); p-väärtus	0,82 (0,69; 0,97); p = 0,0231		0,95 (0,78; 1,14); p = 0,5611	

Hinnanguline suhe 6. kuul (95% CI)	54% (48%, 60%)	39% (33%, 44%)	40% (34%, 47%)	38% (32%, 44%)
PFS riskide suhe ravi ajal (95% CI) <sup>a</sup> ; p-väärtus	0,73 (0,60, 0,88); p = 0,001		0,89 (0,72, 1,10); p = 0,2951	
<b>TTP</b>				
Mediaan (kuud) (95% CI)	7,3 (6,0; 7,5)	5,3 (3,9; 5,7)	5,5 (4,5; 5,7)	5,5 (4,8; 5,7)
Riskide suhe (95% CI)	0,72 (0,59; 0,88)		0,89 (0,71; 1,11)	
<b>OS</b>				
Mediaan (kuud) (95% CI)	14,5 (13,0; 16,1)	12,5 (11,2; 14,2)	11,8 (10,4; 13,3)	11,1 (10,3; 12,4)
Mediaani erinevus (kuud)	2,0		0,7	
Riskide suhe (95% CI); p-väärtus	0,92 (0,78; 1,10); p = 0,3660		0,93 (0,77; 1,13); p = 0,4815	
Hinnanguline suhe 12. kuul (95% CI)	59% (53%, 64%)	53% (47%, 59%)	49% (42%, 55%)	45% (39%, 51%)
Hinnanguline suhe 18. kuul (95% CI)	40% (34%, 45%)	33% (27%, 39%)	26% (21%, 32%)	24% (19%, 29%)
Uuritavad, kes said keemiaravi pärast uuringu ravifaasi lõppu (%)	53%	50%	48%	55%
Uuritavad, kes said anti-EGFR-ravi pärast uuringu ravifaasi lõppu (%)	13%	34%	9%	32%

CI = usaldusvahemik

Panitumumabi ja tsetuksimabi efektiivsust on võrreldud avatud uuringus metsikut tüüpi KRAS-iga (2.ekson) metastaatilise kolorektaalkartsinoomiga patsientidel. 1010 patsienti, kes olid refraktoorsed keemiaravile, randomiseeriti panitumumabi või tsetuksimabi rühma suhtega 1:1, et uurida panitumumabi samaväärsust tsetuksimabiga. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (ingl OS). Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (ingl PFS) ja objektiivne ravivastuse määr (ingl ORR).

Allolevas tabelis on esitatud uuringu tulemused efektiivsuse kohta.

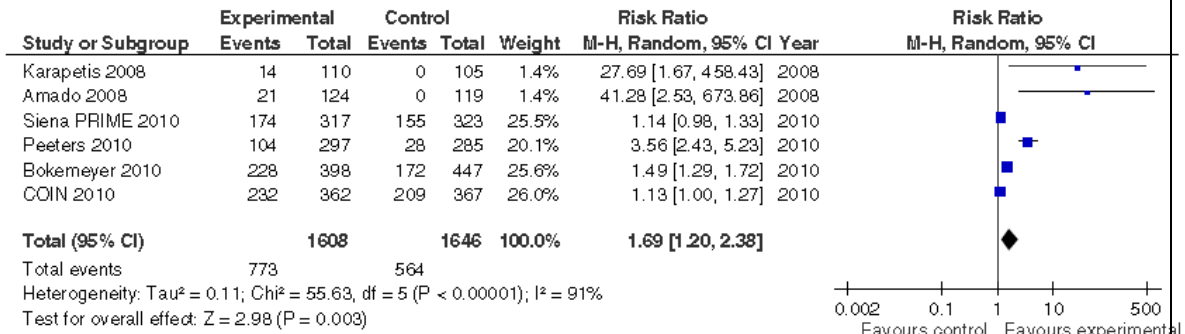
Metsikut tüüpi KRAS-iga (2.ekson) populatsioon	Vectibix (n = 499)	Tsetuksimab (n = 500)
<b>Üldine elulemus</b>		
Mediaan (kuud) (95% CI)	10,4 (9,4, 11,6)	10,0 (9,3, 11,0)
Riskide suhe (95% CI)	0,97 (0,84, 1,11)	
<b>Progressioonivaba elulemus</b>		
Mediaan (kuud) (95% CI)	4,1 (3,2, 4,8)	4,4 (3,2, 4,8)
Riskide suhe (95% CI)	1,00 (0,88, 1,14)	
<b>Objektiivne ravivastuse määr</b>		
n (%) (95% CI)	22% (18%, 26%)	20% (16%, 24%)
Riskide suhe (95% CI)	1,15 (0,83, 1,58)	

CI = usaldusvahemik

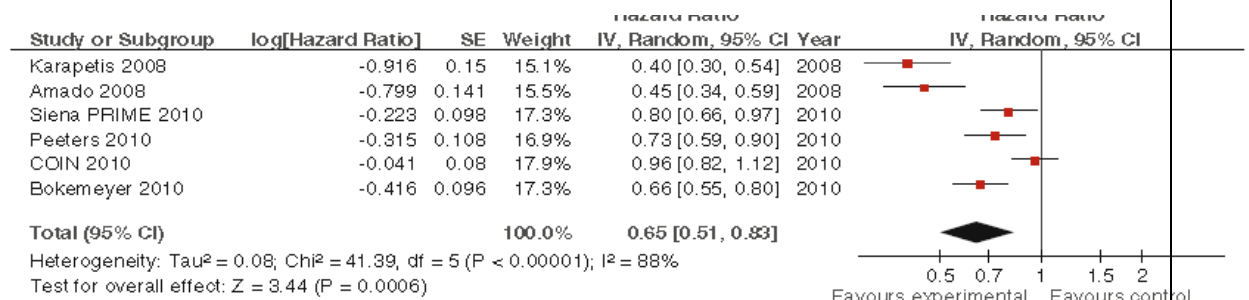
Panitumumabi ohutusprofiil oli sarnane tsetuksimabile, eriti nahatoksilisuse osas. Infusiooniga seotud reaktsioonid olid sagedasemad tsetuksimabi korral (13% vs 3%), kuid panitumumabil olid sagedasemad elektrolüütide tasakaaluhäired, eriti hüpomagneseemia (29% vs 19%).

Alljärgnevalt on esitatud väljavõtted Petrelli jt (tabelis nr19) metaanalüüsist, mis võrdles tsetuksimabi ja panitumumabi efektiivsust, lisatuna keemiaravile või primale toetavale ravile.

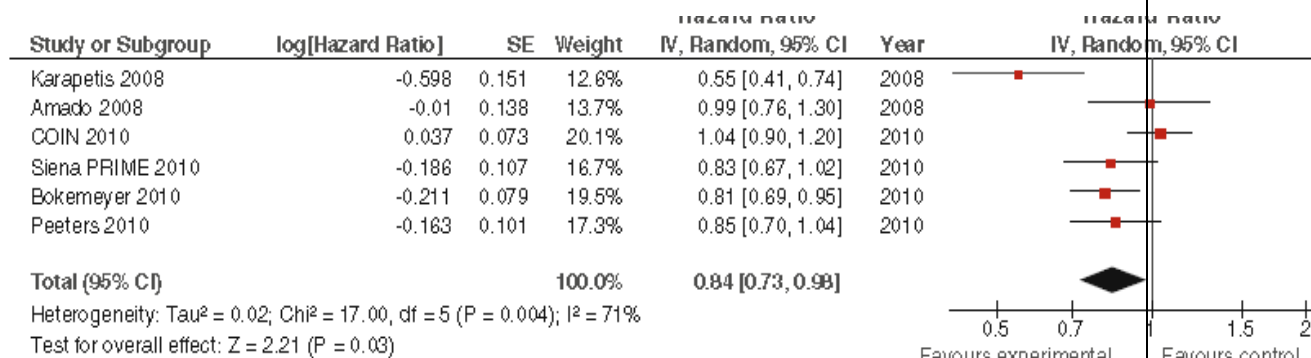
1. Ravivastus saavutatakse oluliselt suuremal määral kui ainult keemiaravi v parima toetava raviga:



2. Progressioonivaba elulemus on EGFR-inhibiitorite lisamisel oluliselt parem:

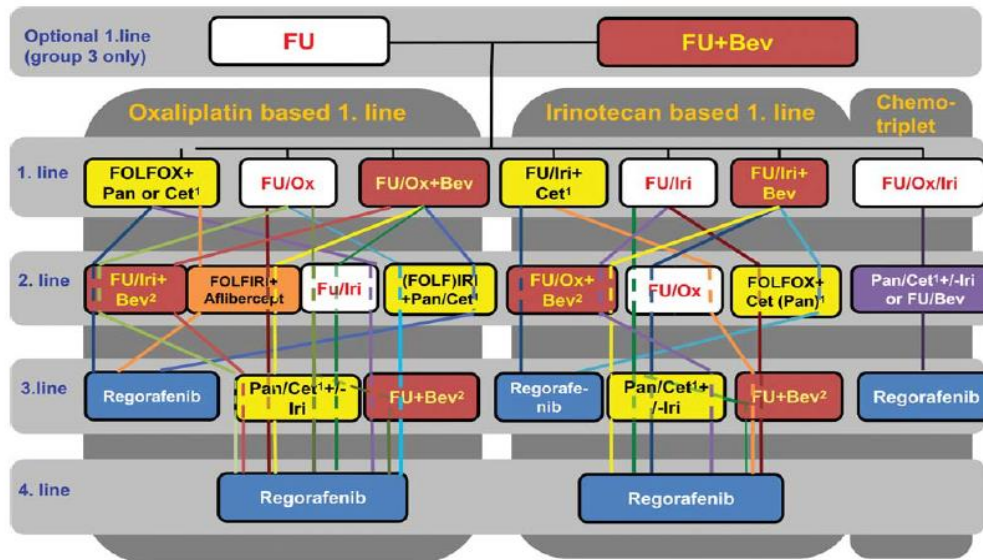


3. Üldine elulemus on EGFR-inhibiitorite lisamisel oluliselt parem:



Lisaks sellele toetavad spetsiifilistele patsiendipopulatsioonidele kohandatud ravi nii Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Ühingu (ESMO) / Gastrointestinaalse vähi maailmakongressi (WCGIC) eksperthinnang kui ka USA riikliku vähivõrgustiku (NCCN) suunised (NCCNi praktilised suunised onkoloogias; [www.nccn.org](http://www.nccn.org)), milles soovitatakse enne metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidele mis tahes kemoterapia kombinatsioonravi rakendamist teostada primaarse kasvaja või metastaaside parafiini sulundatud koetükkidest eraldatud DNA-le RASi mutatsioonianalüüs.

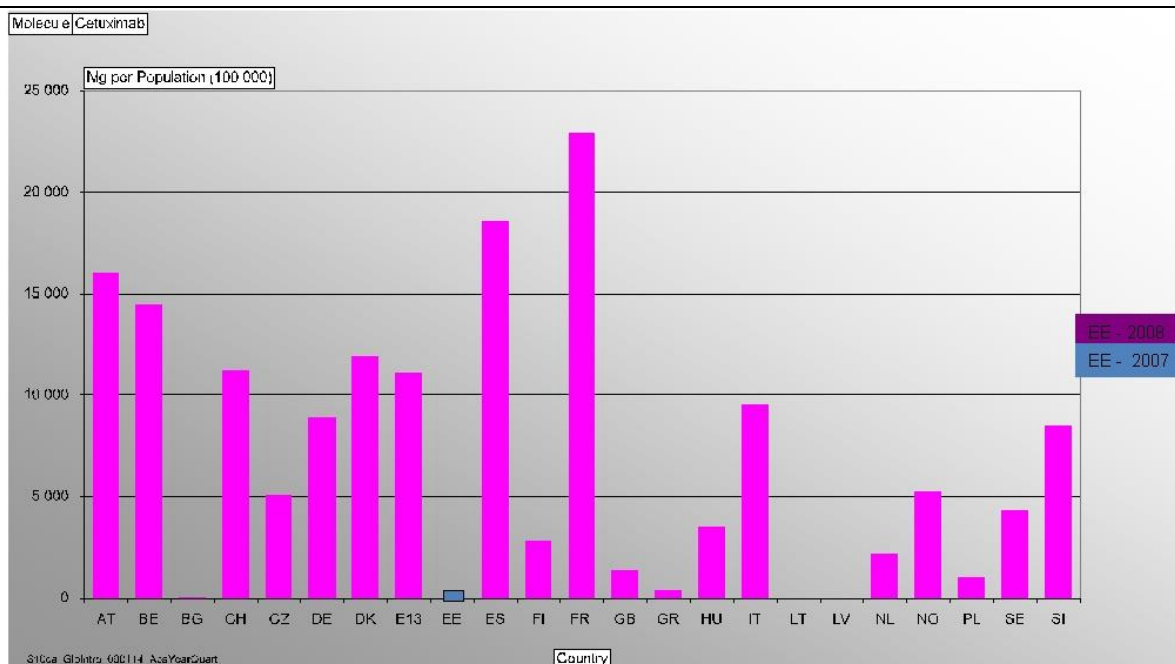
Joonis 3. Elupäästva ravi skeemid. (1) only KRAS wild-type; (2) continuation of Bev not beyond second line, in case of optional first line and first line both with Bev; FU, fluoropyrimidines; Iri, irinotecan; Ox, oxaliplatin; Bev, bevacizumab; Afli, aflibercept; Cet, cetuximab; Pan, panitumumab.



**Figure 8.** Proposal for sequence of salvage-chemotherapy. (1) only KRAS wt; (2) continuation of Bev not beyond second line, in case of optional first line and first line both with Bev; FU, fluoropyrimidines; Iri, irinotecan; Ox, oxaliplatin; Bev, bevacizumab; Afli, aflibercept; Cet, cetuximab; Pan, panitumumab.

Eelpool toodud uuringute tulemuste põhjal on nimetatud ravimid + kombinatsioonid kinnitatud kaasaegsetesse rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhistesse nagu: NCCN, ASCO, EORTC, WCGIC, NICE, ESMO ning tsetuksimab ja panitumumab kuuluvad kindlalt eelpool mainitud haiguste raviskeemidesse.

Tsetuksimabi ja panitumumabi on Euroopa Liidus on üldjuhul kompenseeritud metastaatilise jämesoole vähi kõikides liinides.



Joonis 4.

Tsetuksimabi kasutamine Euroopa maades aastal 2007, mg/100000 elaniku kohta. (www.comparatorreports.se)

### 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 Keskaiglas.

Kolmikravi (keemiaravi kombinatsioon bioloogilise raviga) teaduspõhist ja rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhiste järgset kasutamist on piiranud rahalised ressursid. Praktikas tähenda see seda, et Eestis osa potentsiaalselt kuraabelseid haigusjuhte ei jõua operatiivse ravini ning kaugelearenenud jämesoole vähki põdev haige elab kuni aasta vähem kui saatusekaaslane riikides, kus nimetatud ravi on kättesaadav.

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

Võrdväärsed alternatiivarvi ei tunta (v.a. bevacizumab, mis samuti taotlustes)

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

Tsetuksimabi osas soovime kasutusmahu (loe: hinna) tõstmist ning panitumumabi lisamist I raviliini

### 3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Ei ole

#### 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.

Süsteemse raviga vähendame haigusest tingitud kaebusi, parandame elukvaliteeti ja pikendame oluliselt haigete elulemust. Ligi 20% juhtudest on ravil tervistav eesmärk kombineerides kirurgilise raviga.

Kokkuvõtlikult:

- Metastaseerunud jämesoolevähi kolmik-ravi (keemiaravi kombinatsioonis tsetuksimabiga) üldise elulemuse pikenemine **19-lt kuult 33 kuuni**. Ravivastuse suurenemine koos haigusest tingitud sümptomaatika vähendamise ja ravivastusega haigete osakaal suureneb **29%-lt 65%-le**.
- Ligi 12% juhtudest esmaselt mitteoperaabelse haiguse muutumine lõigatavaks, ehk siis võimalus kuratiivseks raviks ja täielikuks tervenemiseks.
- Keemiaravi + tsetuksimabi kombinatsiooni kasutamine RAS „wild-type“ haigetel võimaldab suurendada ravivastusega haigete osakaalu ja pikendada progressioonivaba elulemust. Nimetatud kombinatsioonraviga statistiliselt oluliselt kõrgem tõenäosus kuratiivseteks maksa/kopsu metastaaside reseksiooniks (loe: tervendavaks raviks).

Keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioonidega oodata:

- surmajuhtumite vähenemist
- töövõimetuse vähenemist
- elukvaliteedi paranemist

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

Erbituxi kasutamine koos standardsete kemoterapiarežiimidega looduslikku KRASi sisaldava metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide raviks on hästi talutav ja kontrollitavate kõrvaltoimetega.

Põhiuuringute CRYSTAL ja OPUS andmed näitavad, et Erbitux koos FOLFIRI või FOLFOX-4-ga on üldiselt hästi talutav. Uuringutes CRYSTAL ja OPUS täheldatud 3.-4. astme kõrvaltoimete esinemissagedused ohutusuringute populatsioonides ja loodusliku KRASiga populatsioonides ning vastavalt raviskeemile on esitatud tabelites 11 ja 12. Ohutusuringute populatsioonides oli kõige sagedam 3.-4. astme kõrvaltoime neutropeenia, mida esines 28% Erbituxi ja FOLFIRI saanud patsientidest ning 25% üksnes FOLFIRI saanud patsientidest. Aknelaadset löövet, mis on Erbituxile ja teistele EGFRi inhibiitoritele iseloomulik kõrvaltoime, täheldati ainult Erbituxi ja FOLFIRI kombinatsioonravi rühma patsientidel, ehkki ühtki 4. astme aknelaadse lööbe juhtu ei esinenud. Samuti täheldati 3.-4. astme infusioonireaktsioone üksnes Erbituxi ja FOLFIRI saanud patsientidel, ehkki nende esinemissagedus oli madal.

Tabel 5. Kokkuvõtte kõige sagedamatest 3.-4. astme kõrvaltoimetest uuringus CRYSTAL (Van Cutsem et al., 2011)



	Ohutusuringu populatsioon*		Loodusliku KRASiga populatsioon	
	n = 1202*		n = 667	
Kõrvaltoime	FOLFIRI n = 602 %	Erbitux + FOLFIRI n = 600 %	FOLFIRI n = 350 %	Erbitux + FOLFIRI n = 317 %
Mis tahes kõrvaltoime	61	79	60	81
Neutropeenia	25	28	24	31
Leukopeenia	5	7	5	8
Kõhulahtisus	11	16	10	16
Oksendamine	5	5	5	4
Väsimus	5	5	6	4
Lööve	0	8	0	9
Aknelaadne dermatiit	0	5	0	5
<b>Erikategooria kõrvaltoimed</b>				
Nahareaktsioonid				
Aknelaadne lööve**	0	16	0	16
Infusioonireaktsioonid	0	2	0	2

\*Lisaks 1198 ravikavatsusega kaasatud populatsiooni patsiendile hõlmas uuringu CRYSTAL ohutusuringu populatsioon veel nelja patsienti (üks neist kaasati loodusliku KRASiga rühma), kes said ravi, kuid ei olnud randomiseeritud. \*\*Ei täheldatud ühtki 4. astme aknelaadse lööbe juhtu.

Tabel 6. Uuring OPUS: looduslikku KRASi sisaldava vähiga patsientidel täheldatud 3.-4. astme kõrvaltoimed ja erikategooria kõrvaltoimed, mida esines rohkem kui 3 protsendil patsientidest ohutusuringu populatsiooni ükskõik kummas rühmas

	Ohutusuringu populatsioon		Loodusliku KRASiga populatsioon	
	n = 338		n = 179	
Kõrvaltoime	FOLFOX-4 n = 168 %	Erbitux + FOLFOX-4 n = 170 %	FOLFOX-4 n = 97 %	Erbitux + FOLFOX-4 n = 82 %
Mis tahes kõrvaltoime	70	76	64	82
Neutropeenia	34	30	32	35
Lööve**	0,6	11	0	11
Kõhulahtisus**	7	8	5	9
Leukopeenia	6	7	5	7
Väsimus	3	5	3	1
Perifeerne sensoorne neuropaatia**	7	4	8	4
Aneemia**	2	4	2	4
Trombotsütopeenia	2	4	0	4

Ülitundlikkus	1	4	1	1
Paresteesia	4	1	5	1
Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia	0,6	4	1	4
Neuropaatia	4	2	3	1
<b>Liitkategoriad†</b>				
Nahareaktsioonid**	0,6	18	0	18
Infusioonireaktsioonid	2	5	2	1
Neurotoksilisusega seotud kõrvaltoimed**	12	9	14	7
Südamehäired	0	5	0	4
Mukosiit**	1	3	2	2

\*\*Ei täheldatud ühtki 4. astme juhtu.

Kortikosteroidide lisamine antihistamiinipõhisele profülaktilisele eelravile näib vähendavat Erbituxiga seotud infusioonireaktsioonide esinemissagedust (Siena et al., 2010). Uuringutes CRYSTAL ja MABEL osalenud 1747 patsiendi andmete koondanalüüs (Wilke et al., 2010) näitas, et ühe kortikosteroidi lisamine antihistamiinipõhisele profülaktilisele eelravile vähendab irinotekaanil põhinevat ravi saavatel patsientidel mis tahes astme infusioonireaktsioonide esinemissagedust 21-lt % 8%-ni ning 3.-4. astme infusioonireaktsioonide esinemissagedust 3-lt % 1%-ni. Euroopas kehtivad suunised näevad ette ühe antihistamiini ja ühe kortikosteroidi manustamist enne Erbituxi esimest infusiooni ning suunistes soovitatakse korrata sama eelravi ka järgnevate infusioonide puhul.

Kortikosteroidide lisamine antihistamiinipõhisele profülaktilisele eelravile näib vähendavat Erbituxiga seotud infusioonireaktsioonide esinemissagedust. Uuringutes CRYSTAL ja MABEL osalenud 1747 patsiendi andmete koondanalüüs (de Gramont et al., 2000) näitas, et ühe kortikosteroidi lisamine antihistamiinipõhisele profülaktilisele eelravile vähendab irinotekaanil põhinevat ravi saavatel patsientidel mis tahes astme infusioonireaktsioonide esinemissagedust 21%-lt 8%-ni ning 3.-4. astme infusioonireaktsioonide esinemissagedust 3%-lt 1%-ni. Euroopas kehtivad suunised näevad ette ühe antihistamiini ja ühe kortikosteroidi manustamist enne Erbituxi esimest infusiooni ning suunistes soovitatakse korrata sama eelravi ka järgnevate infusioonide puhul.

#### Nahareaktsioonid

Erbituxi ravimi omaduste kokkuvõttes on kirjas, et Erbituxi kõige sagedamad kõrvaltoimed on nahareaktsioonid, sealhulgas aknelaadne lööve, pruritus, nahakuivus, deskvamatsioon, hüpertriichoos ja küünte kahjustused. Aknelaadne lööve esineb rohkem kui kolmveerandil Erbituxiga ravitud patsientidest ning tekib tavaliselt ravi esimeste päevade jooksul, saavutades maksimumi 2-3 nädalat pärast ravi alustamist. Lööve on umbes 85% juhtudest kerge (1.-2. aste). Üldjuhul võib 1. ja 2. astme aknelaadset löövet ravida paiksete aknevastaste või rosaatsevastaste ravimitega, millel on põletikuvastane toime, näiteks metronidasooli sisaldava geeliga. Teise astme reaktsioonide korral võib sügeluse kontrollimiseks kasutada antihistamiine ning mõnel patsiendil võib olla kasu suukaudsetest tetratsükliinidest. Kolmanda astme reaktsioonide korral tuleks Erbituxiga ravi edasi lükata ning 1. ja 2. astme lööbe korral soovitatakse paiksete ravimite kõrval

võib kasutada ka suukaudseid antihistamiine ja/või tetratsükliine. Neljanda astme löövet esineb väga harva ja see nõuab eriarsti ravi (Erbitux ravimi omaduste kokkuvõte).

Samuti on hiljuti uuritud K-vitamiini kasutamist lööbe kontrollimiseks. Kolmekümnet metastaatilise kolorektaalvähiga patsienti, kes said Erbituxi koos kemoterapiaga ja kellel tekkis aknelaadne lööve (kuus 3. astme, kaheksateist 2. astme ja kuus 1. astme juhtu), raviti kaks kord päevas paikset kreemiga, mis sisaldas ureat ja 0,1% K1-vitamiini. Kõigil patsientidel täheldati nahasümptomite leevenemist ning kuuest 3. astme lööbega patsiendist oli ainult kolmel vaja Erbituxi annust vähendada (Douillard et al., 2000).

Samuti öeldakse ravimi omaduste kokkuvõttes, et on teatatud interstitsiaalsete kopsuhaiguste üksikjuhtudest, mille põhjuslik seos Erbituxiga on teadmata. Sageli on teatatud seerumi magneesiumisisalduse progresseeruvast vähenemisest ning see võib põhjustada rasket hüpomagneseemiat, mis on pärast Erbituxiga ravi katkestamist pöörduv. Peale selle võib kõhulahtisuse tagajärjel tekkida hüpokaleemia. Samuti võib esineda hüpokaltseemiat, eriti plaatinaühendite kemoterapia puhul. Erbituxi manustamisel sageli täheldatud muud kõrvaltoimed on muuhulgas peavalu, konjunktiviit, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, kerge kuni mõõdukas mukosiit ja hepatobiliaarsed haigused (Erbitux ravimi omaduste kokkuvõte).

Ravimi omaduste kokkuvõttes on teave ka selle kohta, et kombinatsioonis fluoropürimidiinidega võib südameisheemia, sh müokardiinfarkti ja südame paispuudulikkuse esinemissagedus ning ka käe-jala sündroomi (palmaarne-plantaarne erütrodüsesteesia) esinemissagedus suureneeda, võrreldes sellega, kui kasutatakse ainult fluoropürimidiini (Erbitux ravimi omaduste kokkuvõte).

Irinotekaani peamised kõrvaltoimed on: hiline kõhulahtisus algusega keskmiselt 5-1 päeval peale irinotekaani infusiooni, kirjeldatud on ka üksikuid pseudomembranoosse koliidi juhte; neutropeenia ca 80%-l patsientidest madalseisuga 8.ndal ravijärgsel päeval; äge koliinergiline sündroom, mis on kupeeritav atropiini manustamisega; iiveldus, oksendamine. Ohtlikeim on neutropeenia ja kõhulahtisuse ajaline koosinemine septilise ning trombootilise surmariski. tõusuga (Campto ravimi omaduste kokkuvõte).

Oksaliplatiini kõige sagedasemad oksaliplatiini ja 5-fluorouratsiili/foliinhappe (5-FU/FA) kombinatsioonravi kõrvaltoimed olid gastrointestinaalsed (kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja mukosiit), hematoloogilised (neutropeenia, trombotsütopeenia) ja neuroloogilised (äge ja kumulatiivsest annusest sõltuv perifeerne sensoorne neuropaatia). Need kõrvaltoimed esinesid üldiselt kõige sagedamini ja olid kõige raskemad oksaliplatiini ja 5-fluorouratsiili/foliinhappe (5-FU/FA) kombineerimisel, võrrelduna 5-fluorouratsiili/foliinhappe (5-FU/FA) (Oxaliplatin-Teva ravimi omaduste kokkuvõte).

Mainigem, et eelpool nimetatud ravikombinatsioonid kuuluvad kõik suhteliselt hästi talutavate süsteemravide hulka mis suhteliselt harva ja marginaalselt mõjutavad patsiendi elukvaliteeti. Kõikide võimalike kõrvaltoimete teket jälgitakse ravi jooksul onkoloogi poolt, vajadusel modifitseeritakse ravimite doose, mitteaktsepteeritavate kõrvaltoimete tekkel ravi katkestatakse.

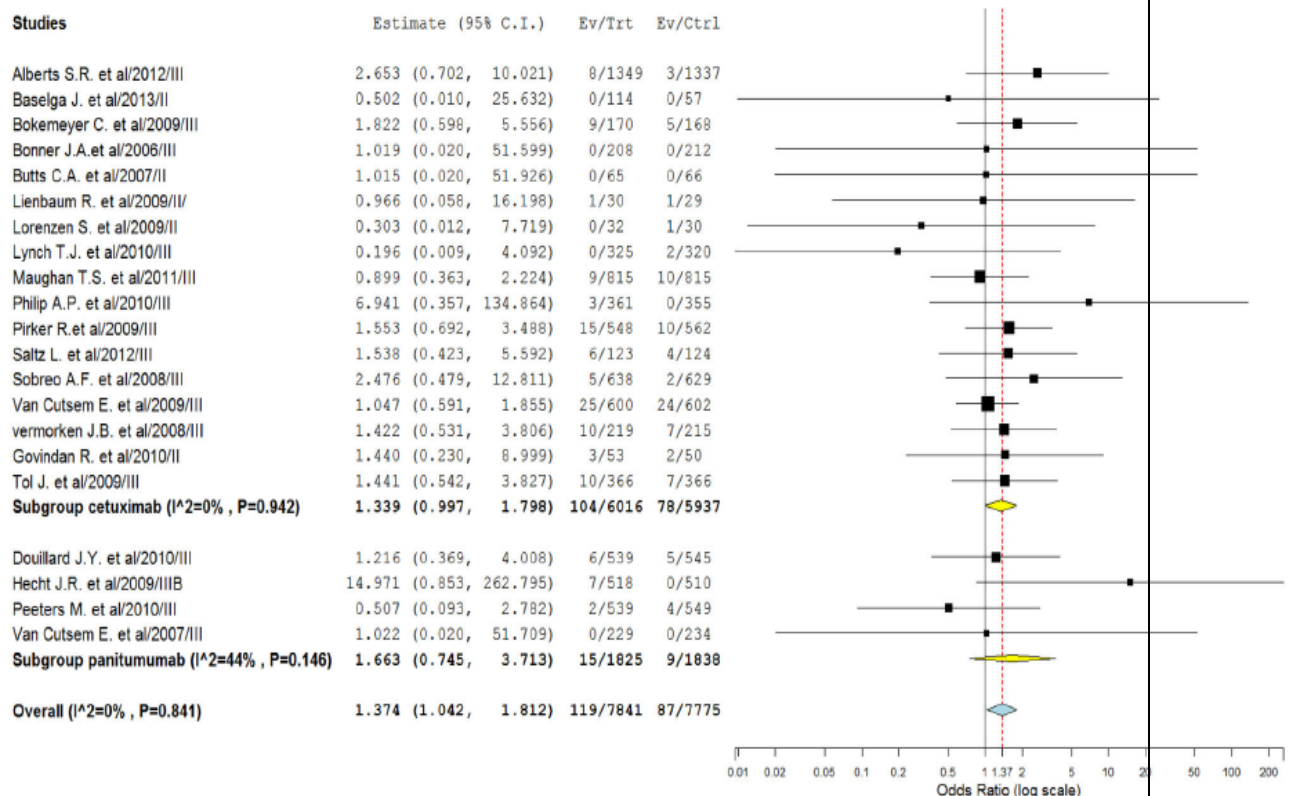
#### Panitumumabi ohutusprofili kokkuvõte:

Analüüsi põhjal kõikide patsientide kohta, kellele mKRC kliinilistes uuringutes manustati Vectibix'i monoterapiana 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%), oksendamine (27%), kõhukinnisus (23%) ja kõhuvalu (23%));

üldised häired (väsimus (37%), püreaksia (20%)); ainevahetus- ja toitumishäired (anoreksia (27%)); infektsioonid ja infestatsioonid (paronühhia (20%)) naha ja nahaaluskoe kahjustused (lööve (45%), akneformne dermatiit (39%), sügelus (35%), erüteem (30%) ja nahakuivus (22%)).

Ülevaate surmaga lõppenud tõsistest kõrvaltoimetest saab 21 uuringut hõlmavast metaanalüüsis  
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%)

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

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

4.6. 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.

## 5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste 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
<b>KOKKU</b>	<b>680</b>	<b>673</b>	<b>701</b>	<b>684</b>	<b>761</b>	<b>729</b>	<b>772</b>	<b>759</b>	<b>777</b>	<b>776</b>

Orienteeruv metastaatilise kolorektaalkartsinoomi esmasdiagnoosiga patsientide koguarv aasta kohta on 250.

Neist patsientidest ligikaudu 40% on KRAS metsikut tüüpi kasvaja:  $40\% \times 250 = 100$ .

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 $t^*$ 2015	Patsientide arv aastal $t+1$ 2016	Patsientide arv aastal $t+2$ 2017	Patsientide arv aastal $t+3$ 2018
1	2	3	4	5
C18...C20	40	45	50	50

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta

Kompleksteenuses 322R hetkel sisalduvad raviskeemid ja nende osakaalud on hetkel järgmised:

Raviskeem	Maksumus	Osakaal
5 FU/FA	275,52	0,070
FOLFIRI	542,00	0,200
FOLFIRI + bevacizumab	1931,80	0,170
FOLFOX-4	348,01	0,450
FOLFOX-4 + bevacizumab	1737,81	0,020
5 FU/FA + bevacizumab	1665,12	0,050
Irinotekaani monoteeraapia	493,39	0,020
FOLFIRI + tsetuksimab	2779,97	0,020
Kaalutud keskmine hind	796,19	

Käesoleva taotluse eesmärgiks on lisada EGFR inhibiitori ja FOLFOX/FOLFIRI (kaksikkeemiaravi) kombinatsioon esmavaliku ravivõimalusena kompleksteenusesse, vähendades proportsionaalselt keemiaravi osakaalusid. Ettepanek proportsioonide muutmiseks järgmine:

Raviskeem	Maksumus	Osakaal
5 FU/FA	275,52	0,01
FOLFIRI	542,00	0,2
FOLFIRI + bevacizumab	1931,80	0,14
FOLFIRI + EGFR inhibiitor	2779,97	0,17
FOLFOX-4	348,01	0,1
FOLFOX-4 + bevacizumab	1737,81	0,17
FOLFOX-4 + EGFR inhibiitor	2585,98	0,16
5 FU/FA + bevacizumab	1665,12	0,04
Irinotekaani monoteeraapia	493,39	0,01
Kaalutud keskmine hind		

Ravi EGFR-inhibiitoriga kestab kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuse takkeni. Panitumumabi uuringutes oli ravi kestus mediaanselt 10 tsüklit, tsetuksimabil 6 tsüklit (koos FOLFOX-4 raviskeemiga). Annuse intensiivsus kummagi ravimiga oli ligikaudu 80%. 2012 aastal kasutati Haigekassa statistika põhjal tervishoiuteenust 322R kokku 3361 korral (2011 vastavalt 3246 ja 2010 2903 korral), mis teeb keskmiseks kasvuks aasta kohta 4% ja 12% (kasvu aeglustumine).

## 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 kõrvaltoimete kohta.

Enne esimest infusiooni peab premedikatsiooniks manustama antihistamiinikumi ja kortikosteroidi. See premedikatsioon on soovitatav ka enne iga järgnevat infusiooni (Erbitux ravimi omaduste kokkuvõtte).

Taotlus sisaldab vaid ravimite maksumust.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

–ravitoimingu kirjeldus;

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.

Tsetuksimabi peab manustama kasvajavastaste ravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all. Infusiooni ajal ja vähemalt 1 tunni vältel pärast infusiooni lõppu on vajalik hoolikas jälgimine. Elustamisvahendid peavad olema käepärast.

patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni, ravimite ja muu vajadus;

Ravi teostatakse vaid onkoloogi järelevalve all. Palliatiivset keemiaravi jätkatakse:

- a) haiguse progressioonini, s.o. 22-24 kuud
- b) toksilisuse ilmnemiseni, mis takistab ravi jätkamist
- c) patsiendi keeldumiseni ravi jätkata

Neoadjuvantse loomuga ravi kogukestvus keskmiselt 6 kuud (8 ravitsükli).

## 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;

Revimi ERBITUX (cetuximab) hulgimüügihind (sis. KM 9%) on 230,85 eurot (5 mg/ml – 20 ml).

Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele manustatakse ravimit manustatakse üks kord nädalas, esimene

annus on 400 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta, edasised annused 200 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta.  
Teenuses 322R on arvestatud 945 mg ravitsükli kohta.

Ravimi VECTIBIX (panitumumab) hulгимүүgi ostuhind on  
372,57 eurot (20 mg/ml – 5 ml)  
1490,24 eurot (20 mg/ml – 20 ml).  
Arvutuslikud hulгимүүgihinnad (sis. KM 9%) on seega  
413,05 eurot (20 mg/ml – 5 ml)  
1631,30 eurot (20 mg/ml – 20 ml).

Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele manustatakse ravimit manustatakse iga kahe nädala järel annuses 6 mg/kg. Arvestuslik ravi maksumus ühe ravitsükli kohta (70 kg patsient, 80% annuse intensiivsus uuringute põhjal) on seega vahemikus 2478...3262 eurot (2 x 3 100 mg viaali...2 x 1 400 mg viaali).

Ekvipotentsete annuste korral kujuneb panitumumabi hind ilmselt mõnevõrra odavamaks tsetukimabi hinnast.

Paikme/näidustuse raviks või teenuses kasutatava(te) ravimi(te) või ravikuuri(de) nimetus(ed)	Ravikuuris sisalduvate toimeainete nimetused ja manustamisviisid	Ravikuuris sisalduva toimeaine keskmine kogus patsiendi kohta	Ühik	Ravikuuris sisalduva toimeaine koguse maksumus	Ravikuuri maksumus kokku
FOLFIRI + EGFR inhibiitor	Irinotekaan i.v.	340	mg	260,53	2779,97
	Fluorouratsiil i.v.	3500	mg	60,96	
	Foolhape i.v.	700	mg	214,56	
	5HT3	2	annus	5,95	
	EGFR inhibiitor (tsetuksimab või panitumumab)	1	annus	2237,97	
FOLFOX-4 + EGFR inhibiitor	Oksaliplatiin i.v.	150	mg	66,54	2585,98
	Fluorouratsiil i.v.	3500	mg	60,96	
	Foolhape i.v.	700	mg	214,56	
	5HT3	2	annus	5,95	
	EGFR inhibiitor (tsetuksimab või panitumumab)	1	annus	2237,97	

EGFR-inhibiitori 1 annus tähistab kummagi toimeaine arvestuslikku ekvipotentset koguannust ravitsükli (-kuuri) kohta



<p>vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;</p> <p>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 &gt; 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</p>
<p>8.3. ajutise töövõimetus hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;</p> <p>Puuduvad</p>
<p>8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega</p> <p>Puuduvad</p>

<p><b>9. Omaosalus</b></p>
<p>9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p>1) hinnang patsientide valmisolekule tasuda 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 töövõimetus või osalise töövõimega inimestega, kes ise kulutusi vähiravile ei peaks tegema.</p>

<p><b>10. Esitamise kuupäev</b></p>	<p>31.12.2013</p>
<p><b>11. Esitaja nimi ja allkiri</b></p>	<p>Dr Anneli Elme, onkoloog</p> <p>Dr Peeter Padrik /allkirjastatud digitaalselt</p>

<p><b>12. Kasutatud kirjandus</b></p>
<p>Vt. viited allpool.</p>

1. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-2019.
2. Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M et al. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3764-3775.
3. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1466-1475.
4. Luu C, Arrington AK, Schoellhammer HF et al. Targeted therapies in colorectal cancer: surgical considerations. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: 328-336.
5. Diamandis M, White NM, Yousef GM. Personalized medicine: marking a new epoch in cancer patient management. *Mol Cancer Res* 2010; 8: 1175-1187.
6. Frank M, Mittendorf T. Influence of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment in metastatic colorectal cancer on cost effectiveness : a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2013; 31: 215-228.
7. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311-2319.
8. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535-1546.
9. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
10. Ye LC, Liu TS, Ren L et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1931-1938.
11. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47.
12. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319.
13. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037-2045.
14. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
15. Folprecht G. [Current medicinal treatment of metastasized colorectal carcinoma]. *Chirurg* 2010; 81: 507-515.
16. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705.
17. Van Cutsem E. Progress with biological agents in metastatic colorectal cancer leads to many challenges. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3325-3327.
18. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240: 438-447; discussion 447-450.

Lisaks :

Eesti Vähiregister. Vähistatistika. M.Mägi

Erbitux ravimi omaduste kokkuvõte.

[http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf)

Merck Serono ettevõttesisene info.

Oxaliplatin-Teva ravimi omaduste kokkuvõte. [http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC\\_20276.pdf](http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_20276.pdf).

Ravimi omaduste kokkuvõte - Kapetsitabiin (Xeloda), 28.03.2007.

<b>Panitumumabi uuringupublikatsioonid</b>								
12.	Van Cutsem E. jt.  JCO 25;13; 2007	B  (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, III faas)	463 patsienti metastaatilise kolorektaalse adenokartsinoomiga, EGFR-positiivne kasvaja, eelnevalt ravitud fluoropürimidiini, irinotekaani ja oksaliplatiiniga ning haigus progresseerus ravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda,	Panitumumab + parim toetav ravi  <i>(viimane valik pärast vähemalt kahte eelnevat raviskeemi)</i>	Progresiooniva ba elulemus	Ravivastuse määr ja kestus;  üldine elulemus; ohutus	Parim toetav ravi ( <i>Best Supportive Care</i> )	Mediaan 35 nädalat
13	Van Cutsem E. jt.  Ann oncol 19; 92; 2008	C  Randomiseeritud, III faasi uuringu avatud jätku- uuring	176 patsienti, kes eelnevas III faasi uuringus kuulusid parimat toetavat ravi saanud kontrollrühma ja läksid üle ravile panitumumabiga ( <i>cross- over</i> )	Panitumumab + parim toetav ravi	Ohutus	Ravivastuse määr, progressiooniv ba elulemus, üldine elulemus	-	2 aastat

14.	Amado R.G. JCO 26;10; 2008	B (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, III faas), <i>eelneva (nr 12) uuringu analüüs KRAS mutatsioonstaatus e põhjal</i>	427 patsienti 463-st, kelle KRAS staatus oli tuvastatav, metastaatiline kolorektaalne adenokartsinoom, EGFR-positiivne kasvaja, eelnevalt ravitud fluoropürimidiini, irinotekaani ja oksaliplatiiniga ning haigus progresseerus ravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda,	Panitumumab + parim toetav ravi  <i>(viimane valik pärast vähemalt kahte eelnevat raviskeemi)</i>	Progressiooniva ba elulemus,	Ravivastuse määr;  üldine elulemus; ohutus	Parim toetav ravi ( <i>Best Supportive Care</i> )	Mediaan 35 nädalat
15.	Hecht J.R. jt. JCO 27;5; 2009	B (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, IIIB faas)	1053 patsienti eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaalkartsinoomiga	Panitumumab koos bevatsizumabi ja keemiaraviga (oksaliplatiin või irinotekaan)	Progressiooniv aba elulemus	Ravivastuse määr, üldine elulemus, ohutus. Uurimuslik analüüs KRAS mutatsioonstaat use alusel	Bevatsizumab koos keemiaraviga (oksaliplatiin või irinotekaan)	12,3/9,0 kuud

16.	Peeters M. jt.  JCO 28;31; 2010	B  (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, III faas)	1186 patsienti, metastaatilise kolorektaalkartsinoomig a, kes olid eelnevalt saanud ravi ühe raviskeemi alusel ja haigus oli progresseerunud ravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda. Eelnev ravi ei tohtinud olla irinotekaan või EGFR inhibiitor	Panitumumab koos FOLFIRI keemiaraviga (fluorouratsiil, leukovorin, irinotekaan)  <i>Teise valiku raviskeemina</i>	Progressiooniv aba elulemus ja üldine elulemus (liittulemusnäit aja) sõltuvalt KRAS staatusest	Objektiivne ravivastus; ravivastuse kestus; ohutus; patsiendi hinnang	FOLFIRI Keemiaravi	Mediaan 13,3...9,5 kuud, sõltuvalt uuringuharust
17.	Douillard J-Y jt.  JCO 28; 31; 2010  (PRIME)	B  (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, III faas)	1183 patsienti eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaal- kartsinoomiga	Panitumumab koos FOLFOX- 4 keemiaraviga (fluorouratsiil, leukovorin, oksaliplatiin)  <i>Esmavaliku raviskeemina</i>	Progressiooniv aba elulemus sõltuvalt KRAS staatusest	Üldine elulemus; objektiivne ravivastus; metastaaside resektsiooni määr ravijärgselt;  ohutus	FOLFOX-4 keemiaravi	Mediaan 13,2...10,8 kuud, sõltuvalt uuringuharust

18.	Price T, jt  European Journal of Cancer Vol. 49 Supplement 3, Pages S7-S19  (ASPECCT)  NCT01001377	B  (mimekeskuseline, randomiseeritud, avatud, III faas)	999 patsienti metastaatilise kolorektaal-kartsinoomiga, metsikut tüüpi KRAS, eelnev keemiaravi kuid mitte EGFR-ravi	Panitumumab	Üldine elulemus	Objektiivse ravivastuse määr;  Progressioonivaba elulemus;  ohutus	Tsetuksimab	-
<b>Metaanalüüsid</b>								
19.	Petrelli F. Jt  Int J Colorectal Dis 26 (2011)	A  Metaanalüüs, 7 randomiseeritud kontrollitud uuringut (loetletud eelnevalt jrk numbritega 5, 6, 8, 11, 14, 16, 17)	6395 patsienti, kelle KRAS staatus oli tuvastatav	Panitumumab või tsetuksimab lisatuna tavapärasele keemiaravile või parimale toetavale ravile	Ravivastuse määr;  progressioonivaba elulemus;  üldine elulemus	-	Keemiaravi või parim toetav ravi	-

20.	Ibrahim E.M ; Abouelkhair K.M.	A Metaanalüüs, 4 randomiseeritud kontrollitud uuringut (loetletud eelnevalt jrk numbritega 14, 15, 16, 17)	2115 patsienti, kellele oli metsikut tüüpi KRAS staatus	Panitumumab, lisatuna tavapärasele keemiaravile koos bevatsizumabig a v ilma või parimale toetavale ravile	Üldine ravivastuse määr,; üldine elulemus;  Progressiooniv aba elulemus	-	Keemiaravi koos bevatsizumabig a v ilma, parim toetav ravi	-
21.	Xing Li jt	A Metaanalüüs, 21 II ja III faasi uuringut	14776 patsienti	Panitumumab, tsetuksimab	Surmaga lõppenud tõsiste kõrvaltoimete teke uuringutes			