

## Tervishoiuteenuste loetelu muutmise algatamiseks vajalikud andmed

|  |   |
|--|---|
| <b>1. Taotluse algataja</b>                                |   |
| 1.1. Nimi  | <i>Eesti Onkoteraapia Ühing</i>   |
| 1.2. Postiaadress  | <i>Sütiste tee 19, Tallinn 11619</i>  |
| 1.3. Telefoni- ja faksinumber                              | <i>Tel: 6171245<br/>Faks: 6171238</i>   |
| 1.4. E-posti aadress                                       | <a href="mailto:onkoteraapia@kliinikum.ee">onkoteraapia@kliinikum.ee</a>  |
| 1.5. Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed | <i>ANNELI ELME,<br/><a href="mailto:Anneli.elme@regionaalhaigla.ee">Anneli.elme@regionaalhaigla.ee</a><br/>Tel: 6171245</i> |

|   |  |
|---|--|
| <b>2. Tervishoiuteenuse nimetus</b>   |  |
| 2.1. Teenuse nimetus  | Metastaatilisse kolorektaalvähi kemoteraapiakuur   |
| 2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral | 218R   |
| 2.3. Kohaldamise tingimus(ed)   | Täiskasvanud patsiendid, metastaatiline kolorektaalkartsinoom (IV staadium), RHK-10: C18-C20, muteerumata (metsikut tüüpi) RAS-prototo-onkogeenidega (NRAS, KRAS - laiendatud genotüpiseerimine) kasvaja   |
| 2.4. Ettepaneku eesmärk   | <input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup><br><input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <sup>2</sup><br><input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <sup>3</sup><br><input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup><br><input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup><br><input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup><br><input type="checkbox"/> Muu (selgitada)  |
| 2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma   | <input type="checkbox"/> Üldarstiabi<br><input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi<br><input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid<br><input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi<br><input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid<br><input type="checkbox"/> Operatsioonid<br><input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid<br><input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega<br><input type="checkbox"/> Hambaravi<br><input type="checkbox"/> Kompleksteenused<br><input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada) |

<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, 2 ning 8.1.

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

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-2, 5.1, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

### 3. Tõenduspõhisus

#### 3.1. Teenuse meditsiiniline tõenduspõhisus Euroopa riikides aktsepteeritud standardite järgi

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

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

Taotluse eesmärgiks on lisada EGFR inhibiitorid metastaatilise kolorektaalkartsinoomi raviskeemi III raviliini, s.t. pärast eelnevate ravivõimaluste (tsütotoksiline keemiaravi) ammendumist. Taotluses lähtutakse uusimatest tõenduspõhistest ravisoovitustest alljärgnevatel ravijuhendites:

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

EGFR-inhibiitorid on näidustatud ainult järgmistele patsientidele:

- kellel on kindlaks tehtud kasvajakarude RAS-proto-onkogeeni staatus, mis peab olema nn metsikut tüüpi; ingl *wild type*), st proto-onkogeeni ei tohi olla muteerunud.
- Nõutav on laiendatud genotüüpiseerimine, vastavalt uuringutes kindlaks tehtud geenmutatsioonidele, mis mõjutavad ravivastust, st nii KRAS kui ka NRAS mutatsioonistaatuse kindlakstegemine enne ravi alustamist. Mutatsioonistaatust peab määrama kogemustega laboratoorium, kasutades valideeritud uurimismeetodit KRAS-i (2., 3. ja 4. eksoni) ja NRAS-i (2., 3. ja 4. eksoni) mutatsioonide määramiseks.

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

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

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

1. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 337–345
2. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Cancer 2007; 110:980–988;
3. Stefano Cascinu, Gerardo Rosati, Guglielmo Nasti et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 3582); NCT01030042 – Clinicaltrials.gov.

ning äsja (ASCO 2016 posterettekandena avaldatud uuring

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

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

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul);

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

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

### 3.2. kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

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

ESMO ravijuhise konkreetsed soovitused III raviliinis on järgmised:

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

NCCN ravijuhise soovitus on sarnane:

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

### 3.3. viited rahvusvahelisele teaduskirjandusele;

Vt p3.1

### 3.4. võrdlus kasutatavate alternatiivsete meetoditega (ja ravimitega) Eestis ja mujal maailmas;

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

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

Ravijärgnevus (II vs III raviliin) ei mõjutanud progressioonivaba elumust (9,9 vs 11,3; HR=0,85 (0,56...1,28), p=0,42), kuid üldine elumus oli EGFR-inhibiitori kasutamisel III raviliinis pikem (18,6 vs 12,4; HR=0,79 (0,52...1,22), p=0,28), ületamata siiski statistilise olulisuse piiri.

## 4. Näidustused

### 4.1. meditsiinilised näidustused teenuse osutamiseks

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

### 4.2. keskmised oodatavad ravitulemused (lüh- ja pikaajaline prognoos)

Üldise elumuse kliiniliselt ja statistiliselt oluline pikenemine (2,8 kuud)

Progressioonivaba elumuse oluline pikenemine (3,5 kuud)

### 4.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Panitumumabi ohutusprofiili kokkuvõte:

Analüüsi põhjal kõikide patsientide kohta, kellele mKRK 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 ≥ 20% patsientidest, olid seedetrakti häired (diarröa (50%), iiveldus (41%), oksendamine (27%), kõhukinnisus (23%) ja kõhuvalu (23%)); üldised häired (väsimus (37%), püreesia (20%)); ainevahetus- ja toitumishäired (anoreksia (27%)); infektsioonid ja infestatsioonid

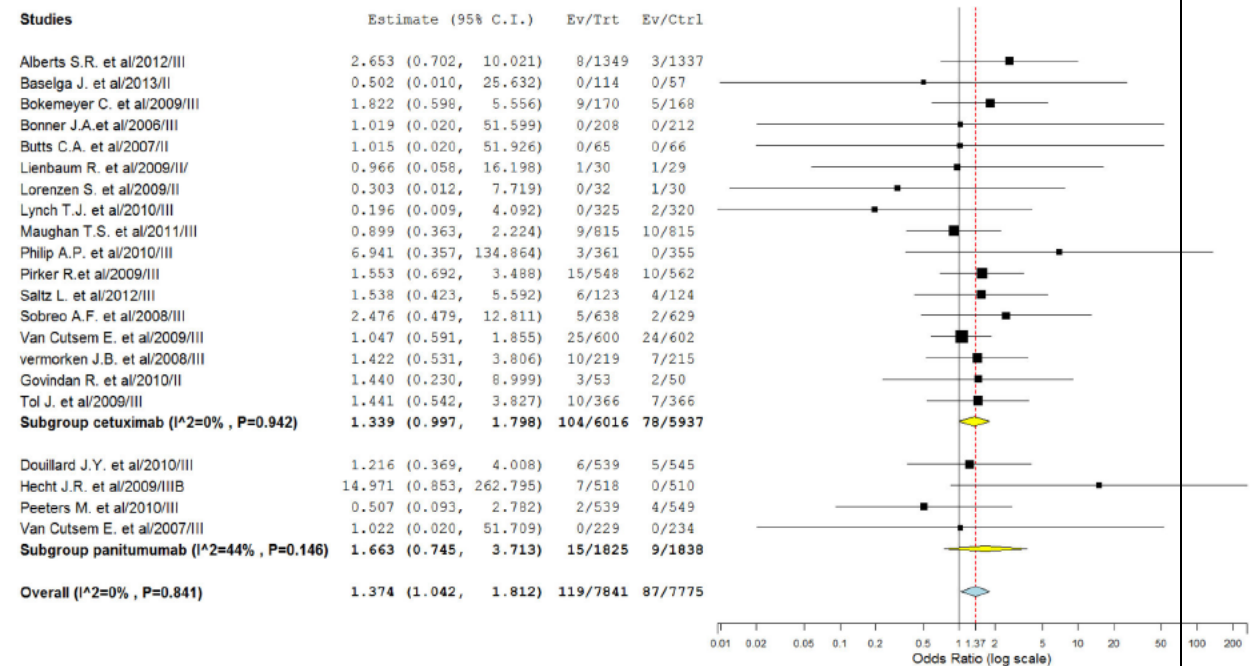
(paronühhia (20%)) naha ja nahaaluskoeh kahjustused (lööve (45%), akneformne dermatiit (39%), sügelus (35%), erüteem (30%) ja nahakuivus (22%)).

#### Tsetuksimabi ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

#### Surmaga lõppenud tõsised kõrvaltoimed randomiseeritud kontrollitud uuringutes:



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

#### 4.4. 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 staatusiga patsientide kasu ravist ei ole ootuspärane.

### 5. Vajadus

#### 5.1. eeldatav patsientide hulk Eestis (lüh- ja pikaajaline prognoos)

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 200.

Neist patsientidest ligikaudu 40% on KRAS metsikut tüüpi kasvaja: 40% x 200 = 80.

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

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

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta

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

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

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

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

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

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

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

## 5.2. andmed Euroopa Liidu riikide või kandidaatriikide avaliku sektori kaudu finantseeritava tervishoiusüsteemi poolt kaetud vajaduste kohta;

Ei ole teada

## 6. Tegevuse kirjeldus

### 6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht: palat, protseduuride tuba, operatsioonituba või muu koht;

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

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

Enne tsetuksimabi infusiooni peab premedikatsiooniks manustama antihistamiinikumi ja kortikosteroidi.

**ravitoimingu kirjeldus;**

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

Tsetuksimabi manustatakse üks kord nädalas intravenoosselt tilguti, infusioonipumba või perfuusori abil, lahjendamata või lahjendatult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Algannuse puhul on soovitatav infusiooniaeg 120 minutit. Järgnevate nädalaannuste manustamisel on soovitatav infusiooniaeg 60 minutit. Maksimaalne infusioonikiirus ei tohi ületada 10 mg/min. Infusiooni ajal ja vähemalt 1 tunni vältel pärast infusiooni lõppu on vajalik hoolikas jälgimine. Elustamisvahendid peavad olema käepärast.

**6.3. patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni, ravimite ja muu vajadus;**

Ei erine pahaloomulise kasvajaga patsiendi tavapärasest jälgimisest

**7. Nõuded teenuse osutajale**

**7.1. teenuse osutaja: regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst või muu;**

Onkoloogilise süsteemravi litsentsi omav haigla .

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

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.

**7.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;**

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.

**7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;**

Ei ole asjakohane

**7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;**

Ei ole asjakohane

**8. Kulutõhusus**

**8.1. teenuse kulud (hind);**

Ravimi VECTIBIX (panitumumab) hind haiglatele on hetkel (20 mg/ml – 5 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 (2 x 4 100 mg viaali).

Cetuximabi hind on teadaolevalt samas vahemikus.

**8.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused, mõju tema sissetulekutele;**

Puuduvad

**8.3. täiendavalt kompenseeritavad ravimid**

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



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

**8.4. sotsiaalabi vajadus töövõimetuse perioodil**

Taotletav teenus ei mõjuta patsientide sotsiaalabi vajadust

**8.5. töövõime taastamise kulu töövõimetuse perioodil;**

Ei ole asjakohane

**8.6. kulude võrdlus alternatiivsete meetodite kuludega, sealhulgas teiste loetelus olevate teenuste kuludega**

**9. Omaosalus**

**9.1 elukvaliteeti parandav toime, võrreldes meditsiinilise vajadusega;**

Teenus on ennekõike patsientide elukvaliteeti parandav (sponaansete murdude, valu, palliatiivse kirurgilise ja kiiritusravi vajaduse, haiglaravi vajaduse vähenemine)

**9.2 meditsiinilise probleemi põhjuslik seotus inimese teadlike valikutega;**

Meditsiiniline probleem ei ole seotud inimese teadlike valikutega.

**9.3 hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult;**

Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.

**10. Esitamise kuupäev**

01/05/2017

**11. Esitaja nimi ja allkiri**

Anneli Elme

**12. Kasutatud kirjandus**

Refereeritud uuringupublikatsioonide koopiad on lisatud