

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	6172323
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoteraapia@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	617 2323
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	218R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<i>Märkida rist <u>ihe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu	

- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)¹
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁴
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Teenuse 218R hinna tõstmine ja sellesse uute ravikombinatsioonide lisamine, võimaldamaks muteerumata (metsikut tüüpi, wt) RAS-proto-onkogeenidega (KRAS ja NRAS) metastaatilise kolorektaalvähi (mKRV) täiskasvanud patsientidel EGFR-inhibiitori panitumumab kasutamist

- kombinatsioonis keemiaraviga esimese rea palliatiivse ravina
- palliatiivse ravi 3. reas monoravina või kombinatsioonis irinotekaanipõhise keemiaraviga patsientidel, kes varasemalt ei ole saanud ravi EGFR inhibiitoriga

Alates 2018. aastast olid EGFR-inhibiitorid panitumumab ja tsetuksimab Eesti Onkoteraapia Ühingu ja Haigekassa vahelise kokkuleppe alusel kättesaadavad teenuse 218R raames. Sellega tunnustas Haigekassa nende ravimite tõhusust ja ravivajadust taotletavas patsientide populatsioonis.

Seoses bevatsizumabi geneeriliseks muutumisega osutus haigekassa poolt põhjendatuks 2018R hinna korduv alandamine 2022. aasta algusest. Geneerilise bevatsizumabi hinnamuutusest põhjustatud teenuse hinna langus muutis jätkuva EGFR-inhibiitorite kasutamise võimatuks.

mKRV käsitlemist ja bioloogiliste ravimite efektiivsust, ohutust ja kuluefektiivsust on põhjalikult käsitletud Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi poolt koostatud tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH15 „EGFR-inhibiitorite kulutõhusus kolorektaalvähi ravis“. (Nahkur et al, 2015) Teadusartiklid, millele raport toetus, on avaldatud kuni 2014. aasta keskpaigani. Sellest ajast kuni tänaseni on oluliselt lisandunud tõendusmaterjali ja uuenenud ravijuhised. Seetõttu viitame käesolevas taotluses vaid andmetele, mida varasemalt ei ole käsitletud. Olulisemad on hiljuti avaldatud ESMO metastaatilise kolorektaalvähi diagnoosimise, ravi ja jälgimise juhised 2022 (Cervantes et al, 2022) ning PARADIGM uuringu andmed (Takayuki et al, 2017; Takayuki et al, 2022), mis viitavad panitumumabi paremusel võrreldes bevatsizumabiga lisatuna keemiaravile RAS wt vasakpoolse mKRV patsientidel). PARADIGM uuringu lõpliku publikatsiooni lisame taotlusele esimesel võimalusel.

Ravivõimaluste laiendamine erinevatele mKRV alagruppidele on väga oluline, kuivõrd kätkevad endas paremat ravitulemust (vt. punkt 3.3).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Metastaatiline kolorektaalkasvaja.

Käesoleva taotlusega soovime lisada teenuse 218R raviskeemide loetellu:

- panitumumab kombinatsioonis keemiaraviga FOLFOX või FOLFIRI metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea palliatiivseks raviks, m.h. neoadjuvantses raviks.
- panitumumab monoravina või kombinatsioonis irinotekaanipõhise keemiaraviga metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas ravireas patsiendile, kes ei ole varem saanud ravi EGFR-inhibiitoritega.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus
RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C18; C19; C20

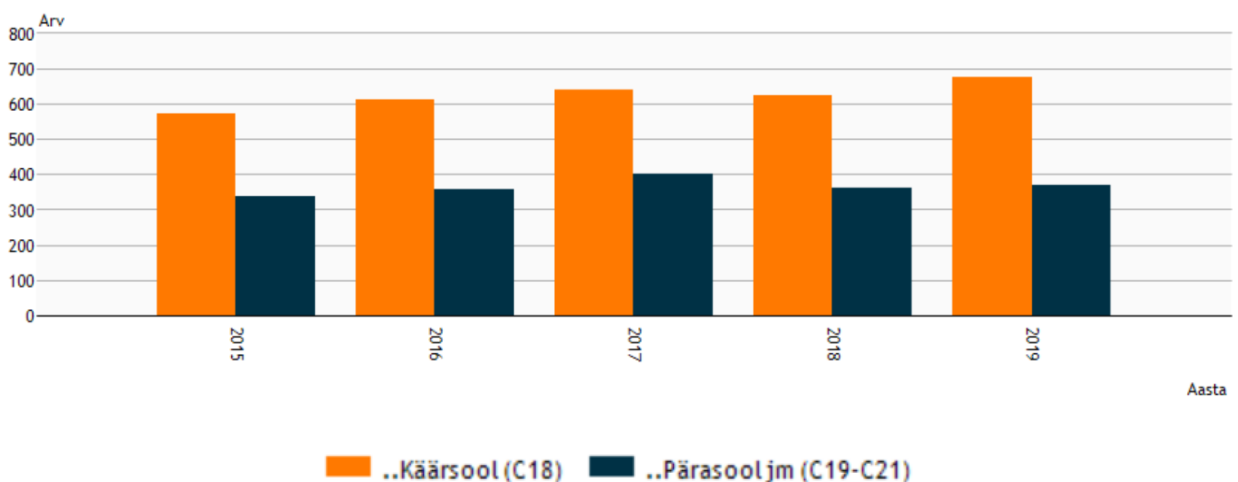
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Kolorektaalvähi epidemioloogia

Haigestumus käär- ja pärasoolevähi (C18-C21) Eestis suureneb aasta-aastalt ja ületab 1000 patsienti aastas. 2019. aastal diagnoositi 1043 juhtu. (Vähiregister)

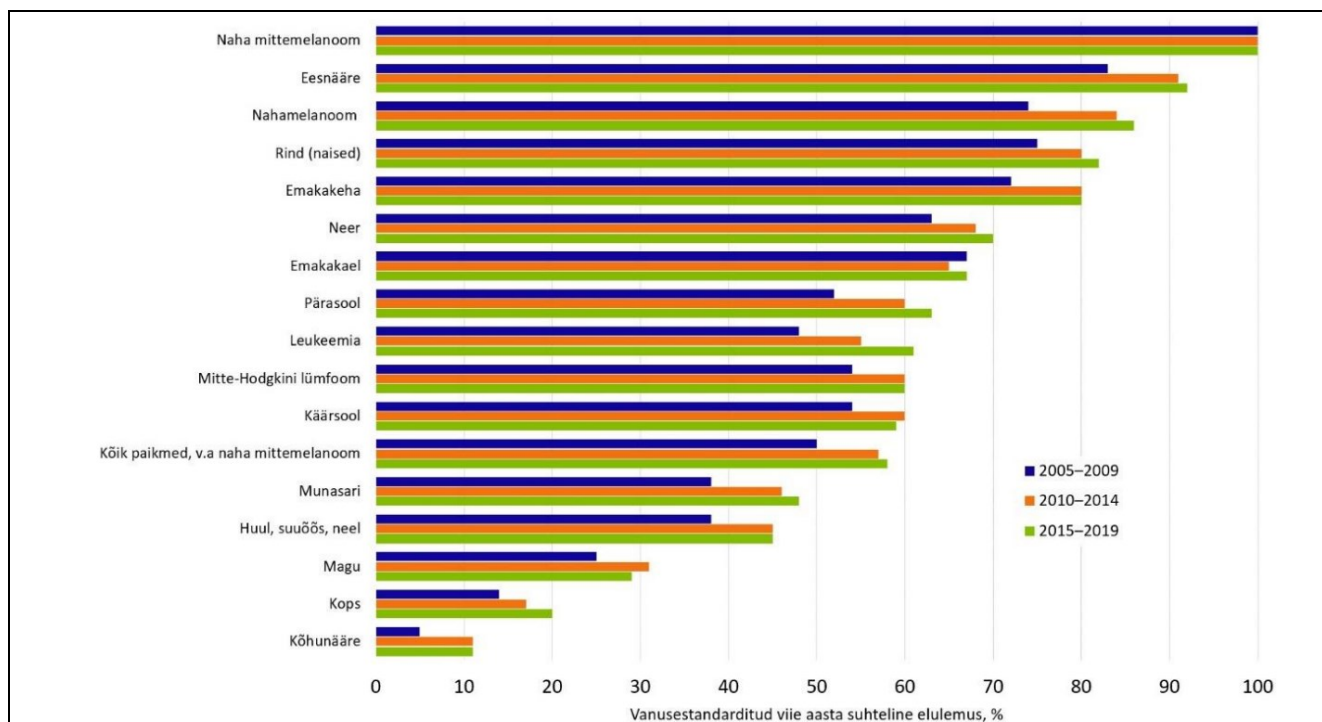
PK10: Pahaloomuliste kasvajatate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi



2019. aastal oli meestel käärsoole (C18) esmasjuhtude arv ja vanusestandarditud haigestumuskordaja 100 000 inimese kohta vastavalt 328 ja 26,9 ning pärasoolevähi (C19-21) puhul 172 ja 14,4.. Kokku oli käär- ja pärasoolevähk meestel esinemissageduselt kolmas ja naistel teine pahaloomuline kasvaja. (Mägi et al, 2022) Haigestumine kasvab oluliselt alates 60-ndast eluaastast. (Vähiregister)

Veerand käärsoolejuhte (meestel 25,6% ja naistel 23%) ja ligi viiendik pärasoolevähi juhte (meestel 19,8% ja naistel 18,5%) on juba diagnoosimisel kaugmetastaasidega. (Mägi et al, 2022) 20-50% lokaalsena diagnoositud kasvajatest hiljem metastaseeruvad. Sagedasemad metastaaside paikmed on maks, kopsud, kõhukelme ja kaugemal asetsevad lümfisõlmed. (Cervantes et al, 2022) Maksa ja kopsu metastaasid võivad olla potentsiaalselt kirurgiliselt eemaldatavad s.t. haigus tervistavalt ravitav.

Kuigi kolorektaalvähi haigestumus kasvab, siis sellesse suremus on Euroopas alates 2012. aastast langenud. (Malvezzi et al, 2018) Selle taga on söeluuringud ja haiguse varasem avastamine ning efektiivsem ravi (süsteemne ravi, biomarkeritest juhitud bioloogiline ravi, metastaaside kirurgiline eemaldamine ja ablatiivsed ravimeetodid). (Cervantes et al, 2022)



Käär- ja pärasoolevähi ühe, viie ja kümne aasta suhteline vähielulemus (%) leviku järgi Eestis 2015–2019:

Paige	RHK-10	Ühe aasta suhteline elulemus (%)			Viie aasta suhteline elulemus (%)			Kümne aasta suhteline elulemus (%)		
		Lokaalne	Naaber-elundite või piirkondlike lümfisõlmede haaratus	Kaug-metastaasid	Lokaalne	Naaber-elundite või piirkondlike lümfisõlmede haaratus	Kaug-metastaasid	Lokaalne	Naaber-elundite või piirkondlike lümfisõlmede haaratus	Kaug-metastaasid
Käärsool	C18	92	86	45	87	69	12	81	69	8
Pärasool	C19–20	94	90	49	88	70	12	80	62	6

Võrreldes lokaalselt või regionaalselt levinud kasvajaga, on diagnoosil kaugmetastaasidega kasvaja korral elulemus märkimisväärselt halvem – viie aasta suhteline elulemus on vaid 12%. Seega on uute ravivõimaluste vajadus selles patsiendipopulatsioonis väga suur.

Hoolimata üldisest elulemuse paranemisest jäävad Eesti kolorektaalvähi elulemusnäitajad perioodil 2015-2019 alla Soome ja Taani vastavatele näitajatele, mis on samuti oluline põhjus siinsete ravivõimaluste kaasajastamiseks.

Paige	RHK-10	Mehed			Naised		
		Eesti	Soome	Taani	Eesti	Soome	Taani
Käärsool	C18	58	66	72	60	70	71
Pärasool	C19–20	60	66	72	66	73	74

Metastaatilise kolorektaalvähi ravi (alljärgnev on viide ESMO 2022 juhiste, algused viited vt juhises) (Cervantes et al, 2022)

Metastaatilise kolorektaalvähi raviks kasutatakse keemiaravi või keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni, võimalusel kirurgilist sekkumist (koos või ilma teiste ablatiivsete tehnikatega, nagu näiteks stereotaktiline kiiritusravi ja termiline ablatsioon) ja kiiritusravi. Keemiaraviga on võimalik vähendada kasvujamassi mõõtmeid, hävitada mikrokoopilised kolded, pidurdada kasvaja kasvu. Bioloogilised ravimid potentsierivad keemiaravi toimet. Keemiaravis kasutatakse fluoropürimidiini (5-fluorouratsiil, leukovoriin, kapetsitabiin), oksaliplatiini, irinotekaani ja bioloogiliste ravimitena bevatsizumabi, tsetuksimabi, panitumumabi, aflibertsepti,regorafenibi ja trifluridiini-tipiratsiili.

Ravistrateegia valik sõltub kasvajast (nt algkolde asukoht, metastaaside paige, hulk ja suurus, nende kasvu dünaamika), kasvaja biomarkerite staatusest, patsiendiga seotud teguritest (nt vanus, kaasuvate haiguste esinemine, üldfüüsiline staatus), ravimi efektiivsusest ja toksilisusest ning ravimi kättesaadavusest. Ravistrateegiat mõjutab ka kirurgilise ravi tase ja ablatiivsete tehnikate kättesaadavus. Kõik olulised käsitusotsused mKRV patsiendi teekonnal peaks tegema multidistsiplinaarne konsiilium, kuhu kuulub keemiaravi spetsialist, patoloog, radioloog (diagnostika ja kiiritusravi), onkokiirurg, gastroenteroloog, stoomispetsialist, palliatiivravi spetsialist jt vastavalt vajadusele.

mKRV ravimid

Keemiaravi põhikomponendiks on fluoropürimidiinid. Oksaliplatiini ja/või irinotekaani lisamine suurendab ravivastuse määra ja elulemust. Kasutusel on alljärgnevad kombinatsioonid, mille valik sõltub kõrvaltoimete profiilist:

- FOLFOX (5-fluorouratsiil, leukovoriin, oksaliplatiin)
- FOLFIRI (5-fluorouratsiil, leukovoriin, irinotekaani)
- CAPOX (kapetsitabiin, oksaliplatiin)
- CAPIRI (kapetsitabiin, irinotekaani)
- FOLFOXIRI (5-fluorouratsiil, leukovoriin, oksaliplatiin, irinotekaani)

Bioloogilised ravimid:

- 1) Anti-VEGF (vaskulaarne endoteelne kasvufaktor) monoklonaalsed antikehad bevatsizumab, aflibertsept (on näidustatud, kui kasvaja on resistentne oksaliplatiini sisaldava keemiaravi suhtes või progresseerub pärast seda; ei ole Eestis rahastatud) ja ramutsirumab (on näidustatud, kui haigus on progresseerunud eelneva ravi ajal bevatsizumabi, oksaliplatiini ja fluoropürimidiiniga või pärast ravi nende preparaatidega; ei ole Eestis rahastatud).
- 2) Anti-EGFR (epidermaalne kasvufaktori retseptor) monoklonaalsed antikehad tsetuksimab ja panitumumab
- 3) Trifluridiin- tipiratsiil, on Eestis rahastatud

Põhimõtted bioloogilise ravi kasutamisel on järgmised.

- VEGF- ja EGFR-inhibiitorid on kombinatsioonis keemiaraviga tõhusamad kui keemiaravi ükski; samuti EGFR-inhibiitorid monoravina.
- Kuna RAS-mutatsiooni esinemine on seotud resistentsusega EGFR-inhibiitorite suhtes, on kohustuslik enne bioloogilise ravi valikut teha laiendatud RAS mutatsiooni testimine. Eestis on see tavapraktika.
- Bioloogilise ravi valikul on oluline arvestada RAS wt algse kasvaja asukohaga (kas parempoolne, enne põrna juures paindumise piirkonda või vasakpoolne, põrna paindmise piikonnast distaalne). EGFR-inhibiitorid on näidanud paremat efektiivsust vasakpoolse kasvaja korral nii üldise ravivastuse (RR), progressioonivaba elulemuse (PFS) kui üldise elulemuse (OS) osas. Parempoolse kasvaja korral on suurenenud ainult RR. Seetõttu on parempoolse kasvaja korral eelistatud bevatsizumab koos kaksik- või kolmik-keemiaraviga, seda sõltumata RAS-mutatsiooni staatusest. Siiski, kui eesmärgiks on võimalikult hea ravivastus konversiooniks, võib parempoolse RAS wt kasvaja korral kasutada EGFR-inhibiitorit koos kaksik-keemiaraviga.
- Vasakpoolse RAS wt kasvaja korral on keemiaravi koos EGFR-inhibiitoriga efektiivsem kui koos bevatsizumabiga.
- Hapramatel ja vanematel patsientidel, kes ei talu kombineeritud keemiaravi ja kelle on vasakpoolne RAS wt kasvaja, võib kasutada EGFR-inhibiitori monoravi.
- EGFR-inhibiitori ja keemiaravi kombinatsiooni ei soovitata kasutada BRAF-mutatsiooniga

kasvaja korral.

Multikinaasi inhibiitorid regorafeniib (on näidustatud patsientidele, keda on eelnevalt ravitud olemasolevate ravimeetoditega või keda ei peeta nende ravide jaoks sobivaks; ei ole Eestis rahastatud)

PD-1 inhibiitorid nivolumab ja pembrolizumab on soovitatud mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsustega (mismatch repair deficient, dMMR) mKRV raviks (ei ole Eestis rahastatud)

Anti-HER2 monoklonaalset antikeha trastuzumab ja türosiinkinaasi inhibiitorit lapatinibvõib kasutada KRAS ekson 2 wt ja HER2-positiivse mKRV raviks, mis on refraktaarne standardravile (ei ole Eestis rahastatud)

ESMO ravijuhis 2022 jagab mKRV patsiendid ravistrateegia seisukohast kaheks:

- resekteeritav/potentsiaalselt resekteeritav mKRV
 - Koheselt resekteeritavate metastaaside, soodsate prognostiliste kriteeriumite ja hea kirurgilise lähenemise korral on eesmärgiks tervistumine ja perioperatiivne keemiaravi ei pruugi olla vajalik.
 - Ebasoodsate onkoloogiliste kriteeriumite korral, kuid kui metastaasid on potentsiaalselt resekteeritavad, on soovitatav perioperatiivne oksaliplatiinipõhine keemiaravi eesmärgiga saavutada kõrge ravivastus ja kasvaja/metastaaside mõõtmete vähenemine võimaldamaks nende kirurgilist eemaldamist.
 - Parima efektiivsuse tagab bioloogilise ravimi (VGEF- või EGFR- inhibiitor) lisamine keemiaravile.
 - Kui kasvaja asub käärsoole distaalses (vasakpoolses) osas ja on RAS wt staatusega, tuleks keemiaravile lisada EGFR-inhibiitor. Nendel patsientidel on see kombinatsioon efektiivsem kui bevatsizumab + keemiaravi.
 - Paremoolse RAS-mutatsiooniga kasvaja korral oleks parim valik FOLFOXIRI ja bevatsizumabi kombinatsioon, või eeldatava halvema talutavuse korral kaksik-keemiaravi ja bevatsizumabi kombinatsioon.
 - Perioperatiivse süsteemse ravi kestus on kuni 6 kuud.
 - Nii algse kasvaja kui metastaaside eemaldamiseks/vähendamiseks võib koos kirurgilise protseduuriga või eraldi rakendada ka erinevaid lokaalseid raviviise, nt stereotaktiline kiiritusravi, termiline ablatsioon ja erinevad kasvaja emboliseerimise protseduurid.

Miks selline lähenemine? Maksametastaaside täielik eemaldamine on potentsiaalselt tervistav, tagades 5 aasta elulemuse kuni 45%. Hoolikalt valitud patsientidel võib kopsumetastaaside reseksioon tagada 25...35%-lise 5 aasta elulemuse. Elulemuskasu on näidatud ka samaaegse kopsu- ja maksametastaaside reseksiooni, ovariektoomia, lümfadenektoomia ja teiste valitud üksikmetastaaside reseksiooni tulemusena.

- potentsiaalse konversioonita mKRV

Tegemist on palliatiivse raviga, mille eesmärgiks on kasvajarakkude edasise kasvu ning leviku pidurdamine, haiguse progressiooni edasilükkamine ja üldise elulemuse pikendamine, säilitades seejuures patsiendi elukvaliteet. Palliatiivset ravi tehakse üldjuhul mitmes ravireas, ravi muudetakse haiguse progresseerumise või mitteaktsepteeritava toksilisuse tekkimisel. Ravi valikul arvestatakse haiguse kliinilist staatust (sümptomid, primaarse kasvaja asukoht), kasvaja histoloogiat ja molekulaarseid markereid, patsiendist lähtuvaid faktorid (vanus, üldfüüsiline staatus, kaasuvad haigused, sotsiaalmajanduslik olukord), ravi eesmärki ja raviga seotud asjaolusid (toksilisus, elukvaliteet jne.). Ravi eesmärgid erinevad niinimetatud heas vormis ja kehvast vormis patsientidel.

ESMO 2022 ravijuhis loetleb ja hindab palliatiivravi soovitusi raviridade kaupa. Soovitused, mis puudutavad bioloogilise ravi ja panitumabi kasutamist, on toodud käesoleva taotluse punktis 5.2.

Vectibix (panitumumab) on rekombinantne, täielikult inimese IgG2 monoklonaalne antikeha, mis seondub suure afiinsuse ja spetsiifilisusega inimese EGFR-ga (epidermaalse kasvufaktori retseptor), inhibeerides ligandide, nagu epidermaalne kasvufaktor (EGF) ja transformeeriv kasvufaktor alfa (TGF- α) seondumist. On leitud, et EGFR-i ekspressioon on teatud inimese vähivormide, sealhulgas käärsoolevähi korral ülesreguleeritud.

Panitumumab seondub EGFR-i domeeni siduva ligandiga ja inhibeerib retseptori autofosforüülimist, mida kutsuvad esile kõik teada olevad EGFR ligandid. Panitumumabi EGFR-ga seondumise tulemuseks on retseptori sissepoole tõmbumine, raku kasvu inhibeerimine, apoptoosi põhjustamine ning interleukiin-8 ja veresoonte endoteeli kasvufaktori produktsiooni vähenemine.

KRAS (Kirsteni roti sarkoom 2 viiruslik onkogeeni homoloog) ja NRAS (neuroblastoomi RAS viiruslik onkogeeni homoloog) on RAS onkogeenide perekonna lähedalt seotud liikmed. KRAS ja NRAS geenid kodeerivad väikseid, GTP-ga seonduvaid valke, mis osalevad signaali ülekandes. Mitmesugused stiimulid, sh EGFR-st tulenevad, aktiveerivad KRAS-i ja NRAS-i, mis omakorda stimuleerivad teisi rakusiseseid valke soodustama rakkude proliferatsiooni, rakuelulemust ja angiogeneesi. Inimese mitmesuguste tuumorite korral tekivad sageli RAS-geenide aktiveerivad mutatsioonid, millel on oma osa nii onkogeneesis kui tuumori progresseerumises.

Panitumumab on näidustatud metsikut tüüpi RAS-iga mKRV täiskasvanud patsientidele:

- esimese rea ravina kombinatsioonis FOLFOX või FOLFIRI keemiaraviskeemidega,
- teise rea ravina kombinatsioonis FOLFIRI keemiaraviskeemiga patsientidele, kes on saanud fluoropürimidiin-põhist esimese rea keemiaravi (v.a irinotekaan),
- monoterapiana pärast fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaaniga sisaldavate keemiaraviskeemide ebaõnnestumist.

Kokkuvõttes. Kuigi kolorektaalvähi haigestumus kasvab, siis sellesse suremus on Euroopas alates 2012. aastast languses. Selle taga on sõeluuringud ja haiguse varasem avastamine ning efektiivsem ravi. Ka Eestis liigub patsientide elulemus pikenemise suunas, kuid jääb siiski all paljude Euroopa riikide näitajatele. Metastaatilise KRV elulemus on endiselt tagasihoidlik. Kuid mKRV-ga patsientide polulatsioonis on erinevaid gruppe, mis vajavad erinevat ravistrateegiat. Üksik- või oligometastaaside (peamiselt maksas ja kopsus) korral on võimalik need kirurgiliselt eemaldada või muuta süsteemse raviga resekteeritavateks. Kui see õnnestub, võib osa patsiente tervistuda. 1. rea palliatiivses ravis on eesmärgiks võimalikult pikk PFS ja OS. mKRV standardravi on keemiaravi koos bioloogilise raviga. Aja jooksul kogunenud tõendus põhjus näitab, et näidustatud bioloogilised ravimid ei ole samaväärsed ja nende efektiivsus sõltub muuhulgas kasvaja lokaliseerimisest ja biomarkeritest. ESMO värske ravijuhis märgib, et kui vasakpoolne soolekasvaja on RAS wt staatusega, tuleks 1. ravireas keemiaravile lisada EGFR-inhibiitor. Nendel patsientidel on see kombinatsioon efektiivsem kui bevatsizumab + keemiaravi. Hiljuti avaldatud PARADIGM uuring kinnitab panitumumabi paremust võrreldes bevatsizumabiga lisatuna keemiaravile RAS wt vasakpoolse mKRV patsientidel ja seab sellega antud kombinatsioonravi nendel patsientidel standardiks.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Käesoleva taotluse jaoks ei tehtud uut ulatuslikku kirjanduse otsingut, kuna EGFR-inhibiitorite tõenduspõhisust on viimase 10 aasta jooksul käsitletud erinevates THT taotlustes ja THT15 raportis. Toome välja kõige olulisemad ja/või uuemad andmed.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Panitumumabi efektiivsust **mKRV 1. ravireas** on hinnatud arvukates (kümnetes) uuringutes. Uuringutes, kus panitumumabi ja oksaliplatiinipõhise keemiaravi efektiivsust hinnati võrreldes ainult keemiaraviga, on olulisem III faasi uuring PRIME. Panitumumabi ja irinotekaanipõhise keemiaravi kombinatsiooni efektiivsust on hinnatud mitmes II faasi uuringus. Panitumumabi efektiivsust võrreldes bevatsizumabiga, lisatuna keemiaravile, on hinnatud II faasi uuringus PEAK ja III faasi uuringus PARADIGM.

- **Uuring PRIME:** avatud, randomiseeritud III faasi uuring, milles hinnati panitumumabi efektiivsust ja ohutust mKRV 1. ravireas sõltuvalt KRAS ekson 2 (koodonid 12 ja 13) mutatsiooni staatusest. Uuringusse kaasati 1183 patsienti, kellest 1096-l (93%) oli määratav KRAS ekson 2 staatus. Neist 440-l oli KRAS muteerunud. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama ravi panitumumabiga 6 mg/kg kombinatsioonis keemiaravi skeemiga FOLFOX4 või ainult keemiaravi. Esmane tulemusnäitaja oli PFS. Peamised teised tulemusnäitajad olid OS, ORR aeg progressioonini, ravivastuse kestus, patsiendi-raporteeritud tulemused ja ohutus. (Douillard et al, 2010(1,2,3))

Uuringu ülesKRAS ekson 2 wt staatusega patsientide tulemused olid:

	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)*	FOLFOX4 (n = 331)†	HR or OR (95% CI; P-value)
Median PFS – months (95% CI)	10.0 (9.3–11.4)	8.6 (7.5–9.5)	HR = 0.80 (0.67–0.95; P = 0.01)
Median OS – months (95% CI)	23.9 (20.3–27.7)	19.7 (17.6–22.7)	HR = 0.88 (0.73–1.06; P = 0.17)
Objective response rate – % (95% CI)	57 (51.5–62.6)	48 (42.0–53.1)	OR = 1.47 (1.07–2.04; P = 0.02)
Complete response – %	< 1	< 1	N/A
Partial response – %	57	47	N/A
Stable disease – %	29	36	N/A
Progressive disease – %	7	11	N/A

*A total of 317 patients were included in the analysis of response rate. †In total, 324 patients were included in the analysis of response rate. CI = confidence interval; FOLFOX4 = leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin; KRAS = Kirsten rat sarcoma; HR = hazard ratio; N/A = not applicable; OR = odds ratio; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PRIME = Panitumumab Randomized trial in combination with chemotherapy for Metastatic colorectal cancer to determine Efficacy; WT = wild-type

Kui elulemusandmed olid küpsed, teostati täiendav elulemusanalüüs. KRAS ekson 2 wt staatusega patsientide tulemused olid:

	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	FOLFOX4 (n = 331)	HR (95% CI; P-value)
Median OS – months (95% CI)	23.8 (20.0–27.7)	19.4 (17.4–22.6)	0.83 (0.70–0.98; P = 0.027)

CI = confidence interval; FOLFOX4 = leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin; HR = hazard ratio; KRAS = Kirsten rat sarcoma; OS = overall survival; PRIME = Panitumumab Randomized trial in combination with chemotherapy for Metastatic colorectal cancer to determine Efficacy; WT = wild-type

Biomarkerite analüüs näitas, et kõige enam said panitumumabi lisamisest FOLFOX4 keemiaravile kasu need patsiendid, kelle kasvaja RAS staatus oli wt: mPFS 10.1 vs 7.9 kuud (HR=0.72; P = 0.004) ja OS 26.0 vs 20.2 kuud (HR=0.78; P = 0.04).

Panitumumabi ja FOLFOX4 rühmas oli 61 (19%) patsienti wt KRAS ekson 2 kasvajaga ja algselt ainult maksametastaasidega ning FOLFOX4 saanute seas oli neid vastavalt 57 (17%). Süsteemse ravi järgeslt oli maksametastaasid võimalik täielikult resekteerida vastavalt 17-l (28%) ja 10-l (18%) patsiendil.

Kui wt RAS kasvaja korral õnnestub metastaasid resekteerida, on sellel väga positiivne mõju üldelulemusele (Douillard et al, 2015):

	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 253)	FOLFOX4 Alone (n = 252)
Any resection		
Median PFS, months	21.6	13.8
HR (95% CI); P value	0.68 (0.38–1.25); 0.2151	
Median OS, months	57.4	54.5
HR (95% CI); P value	0.66 (0.32–1.35); 0.2534	
2-year OS rates, n (%)	64 (88) vs 441 (40)	
No resection		
Median PFS, months	9.7	7.8
HR (95% CI); P value	0.76 (0.62–0.92); 0.0060	
Median OS, months	21.7	18.1
HR (95% CI); P value	0.79 (0.64–0.96); 0.0186	
Complete resection, n	21	17
Median relapse-free survival, months	22.0	12.4
HR (95% CI); P value	0.66 (0.29–1.54); 0.3419	
2-year OS rates, n (%)	45 (96) vs 460 (41)	

*WT in exons 2, 3, and 4 of Kirsten RAS and neuroblastoma RAS virus genes. CI = confidence interval; FOLFOX4 = leucovorin, 5-fluorouracil, and oxaliplatin; HR = hazard ratio; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RAS = rat sarcoma virus gene; WT = wild type

- Uuring PEAK** (Schwartzberg et al, 2014; Rivera et al, 2017): randomiseeritud, mitmekeskuseline II faasi uuring, milles hinnati panitumumabi ja mFOLFOX6 efektiivsust ja ohutust võrreldes bevatsizumabi ja mFOLFOX6-ga mKRV esimese rea ravis patsientidel, kelle kasvaja oli KRAS ekson 2 (koodonid 12 ja 13) wt staatusega ja mitteresetseeritav. Esmane tulemusnäitaja oli PFS. Teised tulemusnäitajad olid OS ja ohutus. Eelkavandatud oli ka efektiivsuse hindamine laiendatud RAS analüüsi alusel (KRAS eksonid 2,3 ja 4 ja NRAS). Esmane analüüs näitas, et KRAS ekson 2 wt grupis (n=285) oli PFS panitumumabi ja bevatsizumabi rühmas sarnane (vastavalt 10.9 ja 10.1 kuud; HR=0.87; P = 0.353) ning OS panitumumabi rühmas parem (34.2 vs 24.3 kuud HR=0.62; P = 0.009). Laiendatud mutatsioonide analüüs näitas, et nii PFS (vastavalt 13.0 vs 9.5 kuud, HR=0.65; P = 0.029) kui OS (vastavalt 41.3 vs 28.9 kuud HR=0.63; P = 0.058) olid panitumumabi rühmas paremad nendel patsientidel, kelle kasvaja oli RAS wt. PEAK uuringu uurimuslik analüüs hindas resektsiooni määra, kasvaja vähenemist, ravivastuse määra ja aega ravivastuseni RAS wt staatusega patsientidel, kellest 170 sai panitumumabi ja mFOLFOX6 ning 88 bevatsizumabi ja mFOLFOX8. Resektsiooni tulemuste ja kasvaja vähenemise andmed oli olemas vastavalt 170 ja 154 patsiendi kohta. Tulemused viitavad sellele, et võrreldes bevatsizumabiga suurendab panitumumab, lisatuna keemiaravile nii resektsiooni

määra kui sellele järgnevat PFSi:

	Panitumumab + mFOLFOX6 (n = 88)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n = 82)
Any resection, n (%)	12 (14)	9 (11)
Complete resection, n (%)	9 (10)	7 (9)
Progression free at 6 months, n/N (%)		
Patients with resection	8/12 (67)	4/9 (44)
Patients without resection	45/76 (59)	48/73 (66)

*WT in exons 2, 3, and 4 of Kirsten RAS and neuroblastoma RAS virus genes. mFOLFOX6 = modified 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; RAS = rat sarcoma virus gene; WT = wild type

- PARADIGM uuring** (Takayuki et al, 2017; Takayuki et al, 2022): Randomiseeritud III faasi uuring hindamaks mFOLFOX6 + panitumumab efektiivsust ja ohutus võrreldes mFOLFOX6 + bevatsizumab esimese rea ravina varem keemiaravi mittesaanud RAS (KRAS/NRAS) wt metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel. Patsiendid said ravi kuni haiguse progressioonini, ravi talumatu toksilisuseni, nõusoleku tagasivõtmiseni või potentsiaalselt kuratiivse resektsioonini. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli OS. Teised tulemusnäitajad olid PFS, ORR, ravivastuse kestus (DOR), R0 resektsiooni osakaal ja ohutus. Uuringusse kaasati 823 patsienti, neist said ravi panitumumabiga 400 ja bevatsizumabiga 402 (FAS, *full analysis set*), neist omakorda vasakpoolne kasvaja oli vastavalt 312-l ja 292-l patsiendil. Pärast progressiooni jätkasid 45% FOLFOX + panitumumab rühma patsientidest mõnes järgnevas reas ravi bevatsizumabiga ja 55% FOLFOX + bevatsizumab rühma patsientidest jätkasid ravi EGFR-inhibiitorit sisaldava kombinatsiooniga. Hoolimata bioloogilise ravi aktiivsest riskasutusest järgnevatel raviridadel pikendas panitumumab 1. reas olulisel määral üldist elulemust nii FAS populatsioonis kui vasakpoolse haigusega rühmas. PFS ei erinenud, kuid panitumumabi rühmas oli parem ka ravivastuse määr ja R0 resektsiooni määr. Ohutuse osas ei ilmnunud erinevusi võrreldes senise kogemusega. Panitumumab parandas oluliselt üldist elulemust võrreldes bevatsizumabiga kombinatsiooniga mFOLFOX6-ga RAS wt-ga ja vasakpoolse kolorektaalvähi haigete rühmas, kinnitades selle populatsiooni jaoks standardse esmaavaliku kombinatsioonirežiimi.

PARADIGM efficacy outcomes.				
	PAN + mFOLFOX6	BEV + mFOLFOX6	HR (CI) ^a	Pp value
Left-sided tumor population	n=312	n=292		
Median OS, mo	37.9 (34.1-42.6)	34.3 (30.9-40.3)	0.82 (0.68-0.99)	0.031
Median PFS, mo	13.7 (12.7-15.3)	13.2 (11.4-14.5)	0.98 (0.82-1.17)	
RR, %	80.2 (75.3-84.5)	68.6 (62.9-74.0)		
R0 resection, %	18.3 (14.1-23.0)	11.6 (8.2-15.9)		
FAS population	n=400	n=402		
Median OS, mo	36.2 (32.0-39.0)	31.3 (29.3-34.1)	0.84 (0.72-0.98)	0.030
Median PFS, mo	12.9 (11.3-13.6)	12.0 (11.3-13.5)	1.01 (0.87-1.18)	
RR, %	74.9 (70.3-79.1)	67.3 (62.4-71.9)		
R0 resection, %	16.5 (13.0-20.5)	10.9 (8.1-14.4)		

On läbi viidud üle kümne uuringu hindamaks panitumumab **monoravi** efektiivsust ja ohutust keemiaravile refraktaarsetel patsientidel. Neist olulisemad on:

- Uuring 20100007** (Kim et al, 2016; Kim et al, 2018): rahvusvaheline III faasi avatud, randomiseeritud uuring hindamaks panitumumabi ja parima toetava ravi (PTR) efektiivsust võrreldes parima toetava raviga keemiaravile refraktaarse KRAS või RAS wt mKRV-ga patsientidel. Uuringusse kaasati 377 patsienti suhtes 1:1 saama panitumumabi 6 mg/kg üks kord

iga kahe nädala järel koos PTR-iga või ainult PTR-i. Ravi kestis kuni haiguse progressioonini, nõusoleku tagasivõtmiseni või panitumumabi talumatuseeni. PTR rühma patsiendid ei võinud uuringu jooksul üle minna panitumumabi rühma. Esmane tulemusnäitaja oli OS patsientidel, kelle tuumor oli KRAS ekson 2 wt staatusega. Teised tulemusnäitaja oli samadel patsientidel PFS ja ORR ning retrospektiivse hinnanguna OS, PFS ja ORR patsientidel, kelle tuumor oli RAS wt staatuega.

	Wild-Type <i>KRAS</i> Exon 2 Group		Wild-Type <i>RAS</i> Subgroup	
	Panitumumab + BSC (N = 189)	BSC Alone (N = 188)	Panitumumab + BSC (n = 142)	BSC Alone (n = 128)
OS, events, n (%)	136 (72.0)	135 (71.8)	104 (73.2)	95 (74.2)
Median (95% CI) months	10.0 (8.7–11.4)	7.4 (5.8–9.3)	10.0 (8.7–11.6)	6.9 (5.2–7.9)
Hazard ratio (95% CI)	0.73 (0.57–0.93)		0.70 (0.53–0.93)	
<i>P</i> value	0.0096		0.0135	
Progression-free survival, events, n (%)	182 (96.3)	162 (86.2)	137 (96.5)	113 (88.3)
Median (95% CI) months	3.6 (3.4–5.3)	1.7 (1.6–1.9)	5.2 (3.5–5.3)	1.7 (1.6–2.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.51 (0.41–0.64)		0.46 (0.35–0.59)	
<i>P</i> value	< 0.0001		< 0.0001	
Patients receiving subsequent therapy, n (%)				
Chemotherapy	50 (26.5)	40 (21.3)	45 (31.7)	28 (21.9)
Anti-EGFR therapy	2 (1.1)	14 (7.4)	0 (0.0)	11 (8.6)
Bevacizumab	3 (1.6)	10 (5.3)	3 (2.1)	7 (5.5)
Objective response				
Complete response, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response, n (%)	51 (27.0)	3 (1.6)	44 (31.0)	3 (2.3)
Stable disease, n (%)	79 (41.8)	38 (20.2)	62 (43.7)	26 (20.3)
Disease progression, n (%)	53 (28.0)	95 (50.5)	31 (21.8)	62 (48.4)
Unevaluable/not done, n (%)	6 (3.2)	52 (27.7)	5 (3.5)	37 (29.0)
Objective response rate, % (95% CI)	27.0 (20.8–33.9)	1.6 (0.3–4.6)	31.0 (23.5–39.3)	2.3 (0.5–6.7)
Odds ratio (95% CI)	24.89 (7.47–123.77)		20.00 (5.89–101.6)	
<i>P</i> value	< 0.0001		< 0.0001	

BSC = best supportive care; CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; *KRAS* = Kirsten *RAS*; OS = overall survival; *RAS* = rat sarcoma.

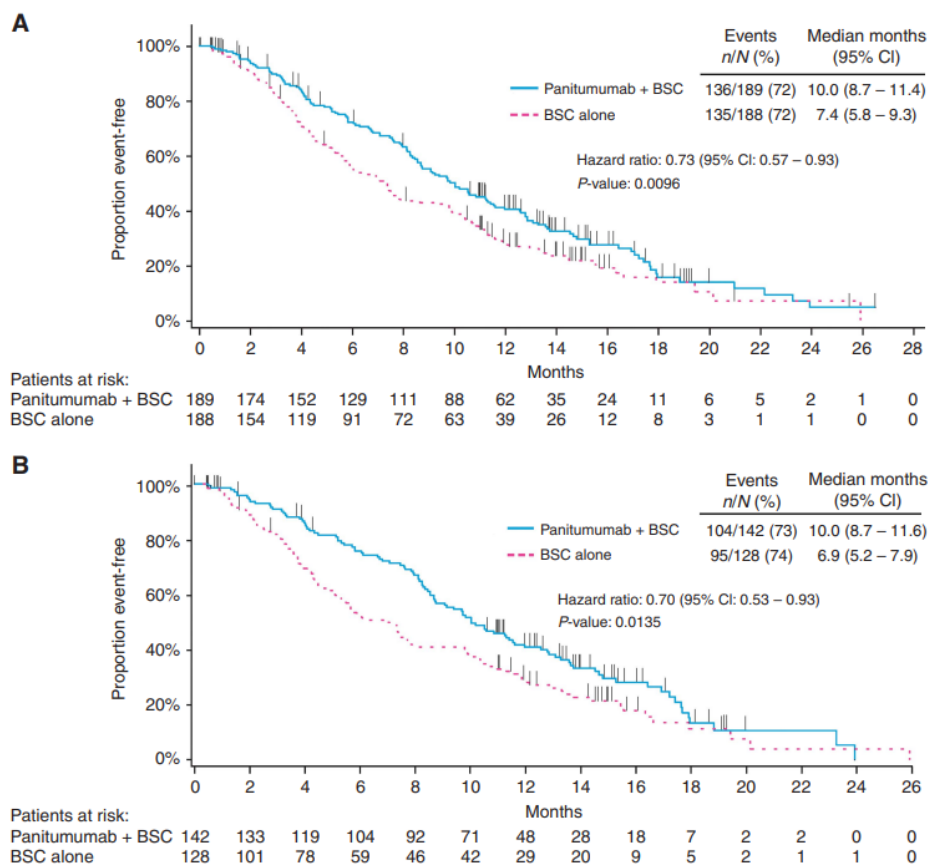


Figure 2. Overall survival in (A) the wild-type *KRAS* exon 2 group and (B) in the extended wild-type *RAS* subgroup. BSC = best supportive care.

Järeldus. Panitumumabi lisamine *KRAS* wt kasvaja korral lisas üldelulemust statistiliselt olulisel määral. Statistiliselt olulisel määral olid panitumumabi rühmas paremad ka mitmed teised tulemusnäitajad nii *KRAS* kui *RAS* wt staatusega patsientidel.

- Uuring 20020408** (Cutsem et al, 2007): rahvusvaheline avatud, randomiseeritud kontrolliga uuring, mis hõlmas 463 EGFR-positiivse mKRVga patsienti, kellel ravi oksaliplatiini ja irinotekaani sisaldavate raviskeemidega oli ammendunud. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama panitumumabi annuses 6 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel koos PTR-iga ilma kemoteraapiata, või ainult parimat toetavat ravi. Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse avaldumiseni. Pärast haiguse progresseerumist võis ainult parimat toetavat ravi saanud patsiendid üle viia paralleerühma ja saada ravi panitumumabiga. Esmane tulemusnäitaja oli PFS.

Panitumumabi saanud patsientidel suurenes PFS statistiliselt olulisel määral (8 nädalat vs 7,3 nädalat, HR=0.54, $p < 0.0001$). Uuringutulemusi analüüsiti tagasivaatavalt metsikut tüüpi *KRAS*-staatuse (2. ekson) ja mutantse *KRAS*-staatuse (2. ekson) osas.

	Metsikut tüüpi <i>KRAS</i> -iga (2. ekson) populatsioon		Muteerunud <i>KRAS</i> -iga (2. ekson) populatsioon	
	Vectibix pluss parim toetav ravi (n = 124)	Parim toetav ravi (n = 119)	Vectibix pluss parim toetav ravi (n = 84)	Parim toetav ravi (n = 100)
Objektiivne ravivastuse määr (%)	17%	0%	0%	0%
Ravivastuse määr (uurija hinnang) ^a (95% CI)	22% (14, 32)		0% (0, 4)	
Stabiilne haigus	34%	12%	12%	8%
PFS				
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,49 (0,37; 0,65), p < 0,0001		1,07 (0,77; 1,48), p = 0,6880	
Mediaan (nädalad)	16,0	8,0	8,0	8,0

CI = usaldusvahemik

^a Patsientidel, kes läksid üle ravile panitumumabiga pärast progresseerumist parima toetava ravi ajal (95% CI)

OS kummaski rühmas ei erinenud. Seda mõjutas asjaolu, et 76% algselt parima toetava ravi rühmas alustanud patsienti läks üle panitumumabi rühma.

Neid patsiente (n=176, neist 168-l oli määratav *KRAS* ekson 2 mutatsiooni staatus), kes liikusid paitumumabi rühma uuringu ajal, hinnati jätku-uuringus. Kõikidel ravivastuse saavutanutel oli *KRAS* ekson 2 wt. mPFS ja mOS tulemused olid järgnevad:

	WT <i>KRAS</i> Exon 2 (n = 91)	MT <i>KRAS</i> Exon 2 (n = 77)	HR (95% CI)
Median PFS – weeks	16.4	7.9	0.32 (0.22–0.45)
Median OS – months	6.8	4.5	0.65 (0.47–0.90)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; *KRAS* = *Kirsten RAS*; MT = mutant; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; WT = wild-type

Panitumumabi taluvus oli hea. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid nahareaktsioonid, hüpomagneemia ja kõhulahtisus 3. ja 4. astme infusiooniga seotud reaktsioone ei esinenud. Järeldus: Panitumumab parandas olulisel määral PFS-i kemorefraktaarsetel mKRV patsientidel.

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuring PARADIGM

823 esimese rea ravina varem keemiaravi mittesaanud RAS (*KRAS*/*NRAS*) wt mKRV-ga patsiendid. Neist said ravi panitumumabiga 400 ja bevatsizumabiga 402 (FAS, *full analysis set*), neist omakorda vasakpoolne kasvaja oli vastavalt 312-l ja 292-l patsiendil.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Panitumumab + mFOLFOX6

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Bevatsizumab + mFOLFOX6

4.2.4 Uuringu pikkus

Üldist elulemust hinnati pärast 448 surmajuhu esinemist vasakpoolse kasvajaga patsientidel. Jälgimise mediaanaeg oli 61 kuus.

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Üldine elulemus (OS)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	37.9 vs 34.3 kuud (HR=0.82; 95.798% CI, 0.68-0.99, p=0.031, mis ületas olulisuse määra[0.042]) vasakpoolse kasvaja korral. 36.2 vs 31.2 kuud (HR=0.84; 95% CI, 0.72-0.98; p=0.030, kus olulisuse piiriks oli < 0.05) kogu uuringu populatsioonis.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Progressioonivaba elulemus (PFS), ravivastuse osakaal (ORR), ravivastuse kestus (DOR) ja kuratiivse resektsiooni osakaal (R0), ohutus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Vasakpoolse kasvajaga patsientidel: mPFS 13.7 vs 13.2 kuud (HR=0.98) ORR 80.2% vs 68.2% mDOR 13.1 vs 11.2 kuud R0 resektsiooni määr 18.3 vs 11.6 kuud Kogu uuringu populatsioonis: mPFS 12.9 vs 12.0 kuud (HR=1.01) ORR 74.9% vs 67.3% mDOR 11.9 vs 10.7 kuud R0 resektsiooni määr 16.5 vs 10.9 kuud

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Konjunktiviit, paronühhia, aneemia, hüpokaleemia,, hüpomagneseemia, söögiisu vähenemine, insomniat, düspnoe, köha, diarröa, iiveldus, oksendamise, kõhuvalu, stomatiit, kõhukinnisus, akneformne dermatiit, lööve. Erüteem, sügelus, nahakuivus, nahafissuurid, akne, alopeetsia, seljavalu, väsimus, püreksia, asteenia, limaskestapõletik, perifeerne turse, kehakaalu langus. (Vectibix. Ravimi omaduste kokkuvõte)

<p>Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)</p>	<p>Mädavilliline lööve, tselluliit, kuseteede infektsioon, follikuliit, paikne infektsioon, leukopeenia. Ülitundlikkus, hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperglükeemia, hüpofosfateemia, ärevus, peavalu, pearinglus, blefariit, ripsmekasv, suurenenud pisaravoolus, silmade hüpereemia, silmade kuivus, silmade sügelus, silmade ärritus, tahhükardia, süvaveeni tromboos, hüpotensioon, hüpertensioon, õhetus, kopsuarteri trombemboolia, ninaverejooks, verejooks päarakust, suukuivus, düspepsia, aftoosne haavand, keiliit, gastroösofageaalne reflukshaigus, nahahaavand, naha koorumine, eksfoliatiivne lööve, dermatiit, papuloosne lööve, kihelev lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, nahakahjustus, naha toksilisus, koorikud, hüpertrihoos, onühhoklaasia, küünte kahjustus, liighigistamine, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, valu jäsemetes, valu rindkeres, valu, külmavärinad, vere magneesiumisisalduse langus. (Vectibix. Ravimi omaduste kokkuvõte)</p>
<p>Rasked kõrvaltoimed</p>	<p>Nahareaktsioonid ja toksilisus pehmetele kudedele: Tõsistest nahareaktsioonidest (3. raskusaste NCI-CTC järgi) teatati 23% ja eluohtlikest nahareaktsioonidest (4. raskusaste NCI-CTC järgi) $< 1\%$ patsientidest.</p> <p>Kõikides mKRV monoterapia ja kombinatsioonravi uuringutes kokku (n = 2224) täheldati Vectibix'iga ravitud patsientidel infusiooniga seotud reaktsioone (mis tekkisid 24 tunni jooksul pärast infusiooni), k.a tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone (3. ja 4. raskusaste NCI-CTC järgi). (Vectibix. Ravimi omaduste kokkuvõte)</p>
<p>Võimalikud tüsistused</p>	<p>Kliinilistes uuringutes teatati rasketele nahareaktsioonidele (sh stomatiidile) järgnenud infektsioossetest tüsistustest, sh sepsis ja nekrotiseeruv fastiit, mis harva lõppes letaalselt, ja lokaalsed abstsessid, mis vajasid lõikust ja drenaazi. Vectibix'iga ravitud patsientidel on täheldatud eluohtlike ja fataalseid infektsioosseid tüsistusi, k.a nekrotiseeruv fastiit ja sepsis. Turuletulekujärgselt on Vectibix'iga ravitud patsientidel harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilise nekrolüüsi juhtudest.</p> <p>Raskekujulise diarröa ja dehüdratsiooniga patsientidel on täheldatud ägedat neerupuudulikkust.</p> <p>On teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest rohkem kui 24 tundi pärast infusiooni, sh surmaga lõppenud</p>

	<p>angioödeemi juht, mis tekkis hiljem kui 24 tundi pärast infusiooni.</p> <p>Teatatud on tõsistest keratiidi ja haavandilise keratiidi juhtudest, mis võivad lõppeda sarvkesta perforatsiooniga. (Vectibix. Ravimi omaduste kokkuvõte)</p>
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Patsientidel, kellel on rasked nahareaktsioonid või toksilisus pehmetele kudedele või need reaktsioonid süvenevad ravi ajal Vectibix'iga, tuleb jälgida põletikuliste ja infektsioosete järelnähtude (k.a tselluliit ja nekrotiseeruv fastsiit) teket ning vajadusel alustada koheselt adekvaatset ravi. Juhul, kui toksilisus nahale või pehmetele kudedele seondub raske või eluohtliku põletikulise infektsioosse tüsistusega, tuleb ravi Vectibix'iga edasi lükata või lõpetada.</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 > 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>Tõsise või eluohtliku reaktsiooni tekkides infusiooni vältel või mistahes ajal pärast infusiooni (nt bronhospasm, angioödem, hüpotensioon, parenteraalse ravi vajadus või anafülaksia), tuleb ravi Vectibix'iga püsivalt lõpetada.</p> <p>Keratiidile viitavate nähtude ja sümptomitega, nt ägeda või süvenenud silmapõletiku, pisaravooluse, valgustundlikkuse, hägusa nägemise, silmavalu ja/või silmade punetusega patsiendid tuleb kiiresti suunata oftalmoloogi konsultatsioonile. Kui haavandilise keratiidi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi Vectibix'iga katkestada või lõpetada. Keratiidi diagnoosimisel tuleb hoolikalt kaaluda ravi jätkamise kasulikkust ja ohte.</p> <p>Onkoloogide igapäeva kogemusele tuginedes saab väita, et tegemist on hästi talutava ravimiga mille sagedaseimad kõrvaltoimed (nahanähud) on kergesti kontrollitavad. Patsientide kooperaabelsus ja motiveeritus ravile EGFR inhibiitoritega on ülikõrge. Uue tõendus põhise valguses palliatiivse ravi maht nimetatud raviga võib olla väiksem kui kombinatsioonis VEGFR-inhibiitoriga.</p>	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

NA

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Tervishoiuteenus	218R Bevatsizumab	Metsikut tüüpi RAS-s staatuslega kasvajaga patsientide jaoks, kellele on näidustatud keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioon, on praegu kättesaadav 1) FOLFIRI või CAPIRI või FOLFOX4 või CAPEOX4 kombinatsioon bevacizumabiga järgmistel tingimustel: <u>neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav, ning 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis.</u> 2) 5 FU/FA kombinatsioon bevacizumabiga järgmistel tingimustel: <u>neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav ning ei talu irinotekaani ja oksaliplatiini või kellel on neile vastunäidustused, ning 1. rea palliatiivne ravi patsientidel, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ning trombembooliliste tüsistusteta anamneesis ja kes ei talu irinotekaani ja oksaliplatiini või kellel on neile</u>

		vastunäidustused Potentsiaalse konversioonita mKRV 3. rea raviks bioloogilised ravimid monoravina ei ole praegu rahastatud.
2. Tervishoiuteenus	218R Keemiaravi	Potentsiaalse konversioonita mKRV 3. rea raviks sültumata RAS-staatusest 1) irinotekaani monoterapia: metastaatilise kolorektaalvähi 2. või 3. rea palliativne ravi oksaliplatiini sisaldava raviskeemi järel.
3. Tervishoiuteenus	218R Tsetuksimab	Oli kuni THT 218R hinnalanguseni kättesaadav samadel alustel (Haigekassa ja erialaseltsi kirjalik kokkulepe) ja tingimustel nagu panitumumab, kuid ei ole samuti praegu kasutatav teenuse madala hinna tõttu.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravi-juhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovitude aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	

Alljärgnevalt on ravijuhistest välja toodud soovitused, mis puudutavad metsikut tüüpi RAS-s staatusega kasvaja ravi.

1. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (Cervantes et al, 2022)	2022	mKRV puhul on kõige efektiivsem bioloogilise- ja keemiaravi kombinatsioon. Otsestes ja uuringutevahelises võrdluses on efektiivsuse hindamise parimaks parameetrik ORR (üldine ravivastuse määr). <u>Potentsiaalselt resekteeritava mKRV ravi:</u> - Soodsate prognostiliste kriteeriumitega patsientidel ning hea kirurgilise lähenemise korral ei pruugi süsteemne ravi olla vajalik. - Ebaselge prognoosi korral on soovitatav perioperatiivne (3 kuud pre- ja 3 kuud postoperatiivne) oksaliplatiini-põhine keemiaravi (FOLFOX). - Kui eesmärgiks on täielik reseksioon,	III, B II, B
--	------	--	---------------------

		<p>tuleks käärsoole distaalse (vasakpoolse) RAS wt kasvaja korral lisada keemiaravile EGFR-inhibiitor, mis on efektiivsem, kui keemiaravi ja bevatsizumabi kombinatsioon.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Käärsoole proksimaalse (parempoolse) RAS-mutatsiooniga kasvaja korral on parim valik FOLFOXIRI-bevatsizumabi kombinatsioon või kaksik-keemiaravi ja bevatsizumabi kombinatsioon. <p><u>Potentsiaalse konversioonita mKRV 1. rea ravi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Parima ravotsuse tegemiseks on kohustuslik RAS-mutatsiooni staatuse määramine - Soovitav on bioloogilise ja keemiaravi kombinatsioon, kui see ei ole vastunäidustatud. - Enamikele 1. rea patsientidele on soovitatav kaksik-keemiaravi (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX) koos bioloogilise raviga (VEGF- või EGFR- inhibiitor). - RAS wt ja BRAF wt vasakpoolse kasvaja korral on eelistatud kaksik-keemiaravi koos EGFR-inhibiitoriga - RAS wt parempoolse kasvaja korral on eelistatud keemiaravi koos bevatsizumabiga. <p>Kui aga soovitakse efektiivsemat konversiooni, võib kasutada kaksik-keemiaravi ja EGFR-inhibiitori kombinatsiooni.</p> <ul style="list-style-type: none"> - EGFR-inhibiitoreid võib kombineerida kaksik-keemiaraviga (FOLFOX või FOLFIRI) 	<p>II, A</p> <p>Kasvaja biopsia materjalist I, A; vedelpiopsia materjalist II, B</p> <p>I, A</p> <p>I, B</p> <p>I, A</p> <p>II, B</p> <p>II, C</p> <p>I, A ESMO-MCBS v1.1 skoor: tsetuksimab–FOLFIRI: 4; panitumumab–FOLFOX4: 4; panitumumab–mFOLFOX6: 3 (NB! Hetkel põhineb hindamine vaid PEAK uuringul. PARADIGM uuringu andmed ei ole</p>
--	--	---	---

		<ul style="list-style-type: none"> - Bevatsizumabi võib kombineerida fluoropürimidiini, irinotekaani või oksaliplatiin-põhise kaksik-keemiaraviga (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI) või kolmik-keemiaraviga (FOLOXIRI). - Valitud patsientidel (hea üldseisund, ei ole kaasuvaid haigusi) võib kasutada kolmik-keemiaravi (FOLFOXIRI) koos bevatsizumabiga. - Kolmik-keemiaravi koos EGFR-inhibiitoriga ei ole soovitatav. <p style="text-align: center;"> </p> <p><u>mKRV 2. rea ravi</u> on näidustatud heas üldseisundis ja oluliste kaasuvate haigusteta patsientidele. Keemiaravi osas valida ravim või kombinatsioon, mida ei kasutatud 1. reas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - RAS wt vasakpoolse kasvaja korral, kui 1. reas ei kasutatud EGFR-inhibiitorit, võib seda 2. reas kasutada koos FOLFIRI või irinotekaaniga. Parempoolse kasvaja korral soovitatakse angiogeneesivastast ainet koos keemiaraviga. 	<p>veel sisestatud, ent arvutusjuhendi kohaselt kombinatsiooni s keemiaraviga on skoor 4 .)</p> <p>I, B</p> <p>I, B ESMO v1.1 skoor: 2</p> <p>I, D</p> <p>II, C</p> <p>II, B</p>
--	--	--	--

		<p>mKRV 3. ja järgmiste ridade ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RAS wt ja BRAF wt patsientidele, kes ei ole eelnevalt saanud ravi EGFR-inhibiitoriga, on soovitatav nende monoravi 	<p>IA ESMO-MCBS v1.1 skoor: panitumunab: 4</p>
<p>2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. (NCCN Guidelines).</p>	<p>Version 2.2022</p>	<p>Võrreldes ESMO juhistega käsitleb NCCN ühes juhises nii varast kui metastaseerunud käärsoole vähki. NCCN lähenemine ravile on veidi teistsugune, kuid soovitusel mKRV korral bioloogilise ravi kasutamise osas on sarnased.</p>	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>EGFR-inibiitorite kasutamine mKRV ravi kõikides raviridades on tõendus põhine praktika, mida soovivad nii ESMO kui NCCN ravijuhised.</p> <p>Kui 2015. aastal nenditi tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH15, et anti-EGFR monoklonaalsed antikehad on efektiivseimad juhtudel, kui eelnevat ravi saanud patsientidel puuduvad muud ravivõimalused, siis täna on EGFR-inhibiitorid tõendus põhiselt esmavaliku</p>			

soovitus kindlalt määratletavale mKRV patsientidele erinevates raviridades.

Kliinilised uuringud on näidanud, et EGFR-inhibiitorid ei ole efektiivsed RAS mutatsioonide esinemise korral. Samuti on nende efektiivsus väiksem kasvaja parempoolse lokaliseerimise korral võrreldes vasakpoolsega, kuid teatud olukordades võib neid siiski kasutada ka parempoolse kasvaja korral. Käärsoole vasakpoolse RAS wt kasvaja korral soovivad ravijuhised selgelt lisada keemiaravile EGFR-inhibiitor, mis on tõendatult efektiivsem (pikem üldelulemus, ravivastuse tase ja R0 resektsiooni määr), kui keemiaravi ja bevatsizumabi kombinatsioon. Kui metastaasid õnnestub kirurgiliselt R0 s.t. täielikult eemaldada, on potentsiaalselt võimalik tervistumine.

RAS-muteerunud kasvajaga patsientidel soovitatakse kasutada VEGF-inhibiitoreid, peamiselt bevatsizumabi.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Üldjuhul manustatakse ravim keemiaravi ordineerimiseks spetsiaalselt ettevalmistatud osakonnas/toas eriväljaõppe saanud personali järelevalve all.

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

Panitumumabi tuleb manustada infusioonipumbaga veenisisese infusioonina. Enne infusiooni tuleb ravim lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lõpliku kontsentratsioonini, mis ei ületa 10 mg/ml.

Ravimit tuleb manustada läbi perifeerse veenitee või püsikateetri, kasutades madala valgusiduvusega 0,2 või 0,22 mikromeetrise pooriavaga süsteemisest filtrit.

Soovitav infusiooniaeg on ligikaudu 60 minutit.

Kui esimene infusioon on talutav, võib järgmiste infusioonide kestus olla 30...60 minutit.

Üle 1000 mg annuseid tuleb manustada ligikaudu 90 minuti jooksul.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Põhja–Eesti Regionaalhaigla

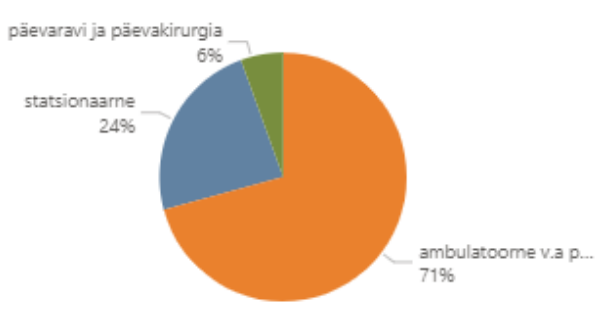
Ida–Tallinna Keskhaigla

Tartu Ülikooli Kliinikum

Pärnu (PERHi partnerhaigla)

Ida-Viru Keskhaigla (TÜKi partnerhaigla)

Kuressaare (ITK partnerhaigla)

	Hiiumaa (PERHi tütarhaigla)								
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>a) ambulatoorne keemiaravi osakond b) keemiaravi päevaosakond c) statsionaarne keemiaravi osakond</p>  <p>218R teenuse arve summa teenuse osutamise tüübi järgi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Teenuse tüüp</th> <th>Protsent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ambulatoorne v.a p...</td> <td>71%</td> </tr> <tr> <td>statsionaarne</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>päevaravi ja päevakirurgia</td> <td>6%</td> </tr> </tbody> </table>	Teenuse tüüp	Protsent	ambulatoorne v.a p...	71%	statsionaarne	24%	päevaravi ja päevakirurgia	6%
Teenuse tüüp	Protsent								
ambulatoorne v.a p...	71%								
statsionaarne	24%								
päevaravi ja päevakirurgia	6%								
<p>7.3 Raviarve eriala</p> <p><i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	Onkoloogia								
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	Kogemus olemas								
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>									
Täiendava väljaõppe vajadus puudub.									
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p>									
<p>Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Panitumumabi on mitu aastat kasutatud. Valmisolek on</p>									

kohene.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Vastavalt erialaseltsi ja Haigekassa kokkuleppele on EGFR-inhibiitoreid kasutatud THT 218R raames alates 2018. aastast. Alates jaanuarist 2022 on kättesaadavus piiratud teenuse 218R hinnalanguse tõttu.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Teenuse 218R kasutuse statistika Haigekassa avalike andmete alusel: 2021: 483 patsienti; 3161 teenust 2022 (27. november seisuga): 467 patsienti; 2635 teenust Statistika ei kajasta, kui paljudel patsientidel ja millises mahus on selle teenuse raames kasutatud EGFR inhibiitoreid.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Haigekassa THT-de statistika põhjal on teenuseosutajad Põhja–Eesti Regionaalhaigla Ida–Tallinna Keskhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	218R
8.6 Ravi tulemused Eestis	Paraku täpsed andmed ravitulemuste osas Eesti kohta puuduvad. Saame viidata kliinilisele uuringule (Kim et al, 2018), milles osalesid ka Eesti patsiendid: Final Analysis of Outcomes and RAS/BRAF Status in a Randomized Phase 3 Study of Panitumumab and Best Supportive Care in Chemorefractory Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer.

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele manustatakse panitumumabi iga kahe nädala järel annuses 6 mg/kg. Arvestuslik ravimi kulu ühe manustamise kohta (70 kg patsient, 80% annuse intensiivsus) on keskmiselt 400 mg (4 100 mg viaali). Arve esitamise aluseks on manustamiskord = teenus.		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	60	10	600- 700
2. aasta	70	10	700 - 750
3. aasta	70	10	700 - 750
4. aasta	70	10	700 - 750
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Aastas diagnoositakse Eestis ca 350 mKRV juhtu (esmasel diagnoosil on kaugmetastaasidega ligi veerand juhtudest ning 20-50% lokaalsena diagnoositud kasvajatest hiljem metastaseeruvad). Umbes 70%-l on tegemist vasakpoolse kasvajaga ja ca 40%-l on see RAS wt staatusega. Seega vasakpoolse RAS wt mKRV patsiente on aastas 80...90. Neist ca veerandil rakendatakse kombineeritud ravi nn. neoadjuvantse plaaniga (primaarselt mitte-operaabelse haiguse konversioon operaabelseks), mil ravi kestvus enne operatsiooni keskmiselt 3 kuud.</p> <p>Kolmanda rea palliatiivravi saajaid on vähe, kui eelnevates ridades on EGFR-inhibiitorid kättesaadavad.</p> <p>Orienteeruvad arvutused ravimahtude osas oleks järgmised:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neoadjuvantravi saajate arv umbes 20, kelle ravi vältab 3-4 kuud = 120-160 teenust - palliatiivravi esimese rea saajate arv umbes 40, kellele sobiks (logistiliselt jm näitajad) keemiaravi kombinatsioon EGFR-inhibiitoriga, induktsioonravi kestaks 4-6 kuud= 320-400 teenuskorda. Pooltel juhtudest jätkub säilitusravi kombinatsiooniga, lisanduks 160-200 teenuskorda. Tõenduspõhisuse osas viitame siin ASCO 2022 kongressil avaldatud kahele randomiseeritud uuringule (Cremolini et al, 2022; Avallone et al, 2022) mille tulemusi loeti uueks ravistandardiks. Publikatsioonid edastame koheselt peale ilmumist. - palliatiivravi 3. rea saajate arv 5-6 patsienti, selles etapis ravi kestvus orienteeruvalt 3 kuud (Kim et al, 2016; Kim et al, 2018) = kuni 30 teenuskorda. 			

Oleme valmis täpsemalt prognoosi põhjendama ning ühiselt arutama Haigekassaga taotluse käsitlemise käigus.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	40%
Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	29%
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	31%

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tervishoiuteenused ei lisandu, kuna kombinatsioonis olev keemiaravi on kasutusel standartravina ja sisaldub juba antud teenuses.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Sama
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Teenuse muudatus lisab teenuse 218R patsientidele täiendava ravivõimaluse. EGFR-inhibiitori ja keemiaravi kombinatsiooni kasutuskordade võrra väheneb 1. reas sama teenuse 218R kasutuskordade arv.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute	Kuivõrd ravikombinatsioon panitumumabiga annab parema ravivastuse, siis uutele uuringutele tuginedes on võimalik pikem üldelulemus saavutada vähema

<p>ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>hulga ravikordade arvuga.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Uute tervishoiuteenuste lisandumist ei kaasne. Soodusravimitest lisandub naha glükokortikoidkreemi ning antibakteriaalse ravi vajadus nahanähtude raviks.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Sama</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Andmed puuduvad</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Andmed puuduvad</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil

puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulгимüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Panitumumabi hinna küsimuses palun võtta ühendust ravimi tootjaga.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §9lg4 peab ravimi müügiloha hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Esitab ravimi tootja

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

Esitab ravimi tootja

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE	2017	<i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
		Panitumumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for

⁷ Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁸ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		<p>previously untreated RAS wild-type metastatic colorectal cancer in adults in combination with: FOLFOX or FOLFIRI.</p> <p>The committee concluded that panitumumab plus either FOLFOX or FOLFIRI could be considered a cost-effective use of NHS resources for previously untreated RAS wild-type metastatic colorectal cancer in adults.</p> <p>Tüiendavad andmed esitab ravimitootja.</p>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p>Valmisolek puudub</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Madal</p>	
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	<p>Madal</p>	
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Madal</p>	

12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Sama, mis teenusel 218R praegu.	

13. Kasutatud kirjandus

Avallone A , Giuliani F, Nasti G, et al. Randomized intermittent or continuous panitumumab plus FOLFIRI (FOLFIRI/PANI) for first-line treatment of patients (pts) with RAS/BRAF wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): The IMPROVE study. 2022 ASCO Annual Meeting Abstract. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 3503-3503.

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3503

Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology (2022). Available online 25 October 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753422041928?via%3Dihub>

Cremolini C, Rossini D, Lonardi S, et al. Modified FOLFOXIRI plus panitumumab (mFOLFOXIRI/PAN) versus mFOLFOX6/PAN as initial treatment of patients with unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of the phase III randomized TRIPLETE study by GONO. 2022 ASCO Annual Meeting Abstract. Journal of Clinical Oncology 40, no. 17_suppl (June 10, 2022) LBA3505-LBA3505.

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA3505

Douillard J-Y, 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(1);28:4697-4705.

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Online supplement to: 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(2);28:4697-4705.

Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab (PMAB) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first line treatment (TX) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. Ann Oncol. 2010(3);21(suppl 6):vi18.

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for 1st-line metastatic colorectal cancer (mCRC). Presented at: the 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3-7, 2011; Chicago, IL.

Douillard JY, Siena S, Tabernero J, et al. Overall survival (OS) analysis from PRIME: randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2013(1); 31 (Suppl 15).Abstract 3620.

Douillard JY, Siena S, Tabernero J, et al. Overall survival (OS) analysis from PRIME: randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). Poster presented at: the 49th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31-June 4, 2013(2); Chicago, IL.

Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013(3);369:1023-1034.

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:1346-1355.

Douillard JY, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey JH, Tabernero J. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51:1231-1242.

Kim TW, Elme A, Kusic Z, et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(10):1206-1214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27736842/>

Kim TW, Elme A, Park JO, et al. Final Analysis of Outcomes and RAS/BRAF Status in a Randomized Phase 3 Study of Panitumumab and Best Supportive Care in Chemorefractory Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Sep;17(3):206-214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703606/>

Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018/04// 2018;29(4):1016- 1022. doi:10.1093/annonc/mdy033

Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2022. https://tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 2.2022-October 27, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

Oliner K, Douillard JY, Siena S, et al. Tumor genetic analysis of PRIME: KRAS, NRAS, and BRAF mutations as predictive biomarkers in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC), receiving first-line treatment with panitumumab (pmab) + FOLFOX4. In: Program and abstracts of the European Cancer Congress (ECCO-ESMO-ESTRO); September 27-October 1, 2013; Amsterdam, Netherlands. Abstract 2275.

Oliner KS, Douillard JY, Siena S, et al. Tumor genetic analysis of PRIME: KRAS, NRAS, and BRAF mutations as predictive biomarkers in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with panitumumab + FOLFOX4. Poster presented at: the European Cancer Congress; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, Netherlands.

Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:1179-

Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2240-2247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687833/>

Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. Online supplement to: PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (MFOLFOX6) or bevacizumab plus MFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2240-2247.

Siena S, Cassidy J, Tabernero J, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. In: Program and abstracts of the Gastrointestinal Cancers Symposium 2010(1); January 22-24, 2010(1); Orlando, FL. Abstract 283.

Siena S, Cassidy J, Tabernero J, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: the PRIME trial. Presented at: Gastrointestinal Cancers Symposium; January 22-24, 2010(2); Orlando, FL.

Takayuki Y, et al. Rationale for and Design of the PARADIGM Study: Randomized Phase III Study of mFOLFOX6 Plus Bevacizumab or Panitumumab in Chemotherapy-naïve Patients With RAS (KRAS/NRAS) Wild-type, Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 2017,16(2), 158-63.

Takayuki Y, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(17). 2022 ASCO Annual Meeting abstract.

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1

Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-1664.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470858/>

Vectibix. Ravimi omaduste kokkuvõtte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_et.pdf

Vähiregister. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas.

https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/?tablelist=true

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

--

Taotluse esitamise kuupäev	30. november, 2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme</i> <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>NA</i>