

## 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)	AstraZeneca Eesti OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Valukoja 8/2, 11415 Tallinn, Eesti
1.3 Taotleja telefoninumber	T: +372 6549 600 M: +372 56 952 900
1.4 Taotleja e-posti aadress	hanno.puttsepp@astrazeneca.com
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+3726172323
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	266R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur</i>
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> 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) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>3</sup>	

<sup>1</sup>Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

<sup>3</sup>Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>4</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>5</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>6</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Sapiteedevähk on heterogeenne rühm harvaesinevaid agressiivseid pahaloolumulisi kasvajaid, mis 65% juhtudel diagnoositakse kaugelearenenud staadiumis, kus kirurgiline ravi pole üldjuhul võimalik. Mitteresetseeritava kasvajaga patsientide mediaan elulemus on vaid 4,4 kuud.

Praegune ravistandard kaugelearenenud staadiumiga haigetel on gemtsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga, mis stabiliseerib haiguse mõneks ajaks, kuid raviefekti kestus on lühike. Kuigi viimase 10 aasta jooksul on uuritud erinevate sihtmärgistatud ravivõimaluste efektiivsust kaugelearenenud sapiteedevähi ravis, ei ole ükski ravimeetod näidanud täiendavat kasu võrreldes keemiaraviga..

Vajadus uute ravimeetodite järele esimeses ravireas on kõrge, seda enam, et ainult 15–35% patsientidest on piisavalt heas üldseisundis et saada teise raviliini ravi. See rõhutab esmavaliku ravi optimeerimise tähtsust, kuna see võib olla patsientide ainus võimalus saada elulemust pikendavat ning vaevusi leevendavat vähiravi. .

### 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 ravimeenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.*

Durvalumab kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga on näidustatud mitteopereeritava või metastaatilise sapiteedekasvaja esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel.

#### 3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodialusel (kui on kohane)

C22.1 - Maksasiseste sapiteede kartsinoom (Intrahepatic bile duct carcinoma)  
 C23 – Sapipõie pahaloolumuline kasvaja (Malignant neoplasm of gallbladder)  
 C24.0 - Maksaväline sapijuha (Extrahepatic bile duct)

#### 3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

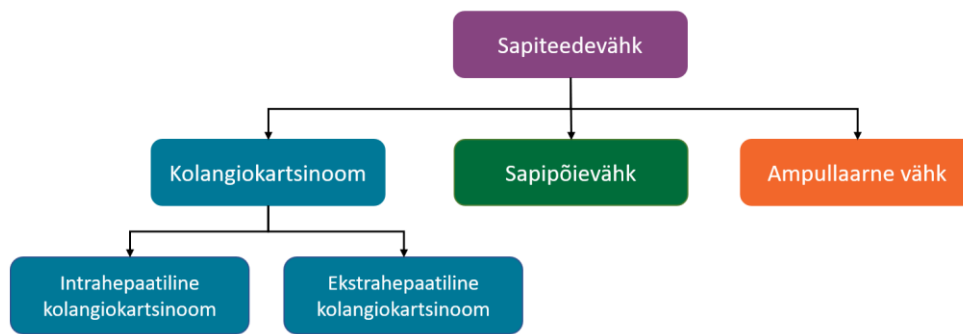
*Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.*

**Sapiteedevähk** on heterogeenne rühm haruldasi ja agressiivseid pahaloolumulisi kasvajaid. Sapiteedevähil on neli peamist alatüüpi (Joonis 1). Kolangiokartsinoom saab alguse sapiteedest kas maksas (intrahepaatiline kolangiokartsinoom ehk IHCC) või maksaväliselt (ekstrahepaatiline kolangiokartsinoom ehk EHCC), sapipõievähk saab alguse sapipõie rakkudes (enamasti adenokartsinoom), ampullaarne vähk saab alguse maksa-kõhunäärmeampullis (nimetatakse ka Vateri ampulliks) (Bridgewater, 2016; Valle, 2017).

<sup>4</sup>Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup>Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup>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“

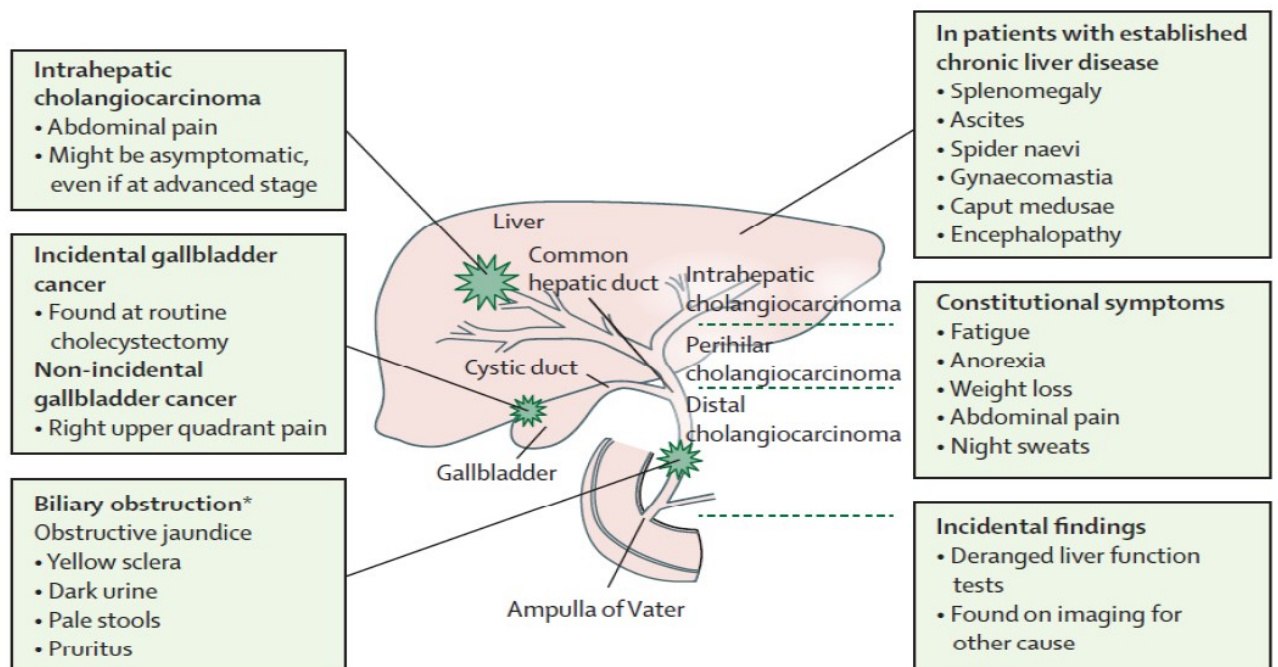


Joonis 1. Sapiteedevähi alatüübid

## Sümptomaatika

Igal alatüübil on erinevad sümptomid (Joonis 2). EHCC patsientidel esineb ligikaudu 90% juhtudel sapiteede obstruktsioonist tingitud sapipais (Nakeeb, 1996), mis suurendab tõenäosust, et haigus tuvastatakse varajasemas staadiumis. IHCC korral on sümptomid mittespetsiifilised (palavik, kaalulangus ja/või kõhuvalu), mistõttu leitakse haigust rohkem kauglearenenud staadiumis; sapiteede obstruktsiooni sümptomite esinemine on IHCC korral harv, kuna need kasvavad ei pruugi hõlmata maksa sapijuha (NCCN, 2022; Valle, 2021).

Sapipõievähki diagnoositakse sageli kauglearenenud staadiumis, kuna see on varajases staadiumis asümptomaatiline ja on olemuselt agressiivne. Sapipõievähki võidakse valesti diagnoosida, kuna sümptomid sarnanevad sapikoolikutele (ehk valusööstud) ja kroonilisele koletsüstiidile. Muud võimalikud kliinilised ilmingud on mass kõhuõõnes, sapiteede obstruktsioon koos kollatõvega või krooniline valu kõhu paremas ülaosas (NCCN, 2022; Valle, 2021).



Joonis 2. Sapiteedevähi kliinilised ilmingud

Allikas: Valle, 2021

## Epidemioloogia

Sapiteedevähk on harvaesinev haigus, mis moodustab <1% kõikidest vähijuhtudest ning ligikaudu 3% kõigist täiskasvanute seedetrakti vähkidest maailmas (Valle, 2016; Forner, 2019; Vogel, 2021; Waseem, 2017). Sapiteedevähki esineb kõige rohkem Aasias ja Lõuna-Ameerikas ning harvemini Euroopas ja Põhja-Ameerikas (Valle, 2016).

- **Sapipõievähk** on levinuim sapiteedevähi alatüüp lääneriikides, esinemissagedusega 1,6–2,0 / 100 000 kohta ning on levinum naiste hulgas (NCCN, 2022). Sapipõievähi esinemissagedus lääneriikides on langustrendis, mis võib olla seotud rutiinse koletsüstektoomia sagenemisega (Bridgewater, 2016).
- **Kolangiokartsinoomi** esinemissagedus lääneriikides on 0,3–3,5 / 100 000 kohta. EHCC on levinum kui IHCC. Nii esinemissagedus kui suremusmäärad lääneriikides on tõusutrendis (Valle, 2016; NCCN, 2022).
- **Ampullaarne vähk** on kõige harvemini esinev alatüüp, esinemissagedusega 0,2–0,6 / 100 000 kohta (Rostain, 2014).

## Prognoos

Varajases staadiumis sapiteedevähiga patsientide jaoks on teatud juhtudel võimalik tervistav ravi kirurgilise resektsiooni ja siirdamisega (Vogel, 2021). Kahjuks diagnoositakse resetseeritav haigus ainult 35%-l sapiteedevähiga patsientidest (Ghidini, 2019). Lisaks retsidiveerub sapiteede vähktõbi operatsiooni järgselt ligikaudu 50–70% juhtudel (Endo, 2008; Ghidini, 2019; Jung, 2012; Tsilimigras, 2020).

65% juhtudel diagnoositakse sapiteedevähk kauglearenenud staadiumis, kuna kasvaja anatoomiline asukoht teeb diagnoosimise keeruliseks ning sageli on sümptomid mittespetsiifilised (Turkes, 2019; Valle, 2021; Vogel, 2021). Kauglearenenud staadiumis ei ole tervendavat kirurgilist ravi enam võimalik teostada ja prognoos on halb (Valle, 2021). Hiljutine retrospektiivne uuring Kanadas leidis, et mediaanne elulemus mitteresetseeritava haigusega patsientidel on vaid 4,4 kuud (Beaulieu, 2021).

Tabel 1 esitab 5-aasta elulemusmäärad vastavalt levikule USA vähiregistri SEER andmete järgi (ACS, 2022a ja 2022b). Maksa-kõhunäärmeampulli (Vateri) vähk on väga haruldane ja seetõttu on elulemusandmeid vähe, kuid Orphanet andmetel on prognoos parem kui teistel alatüüpidel ning 5-aasta elulemusmäär on 45% (Orphanet, 2022).

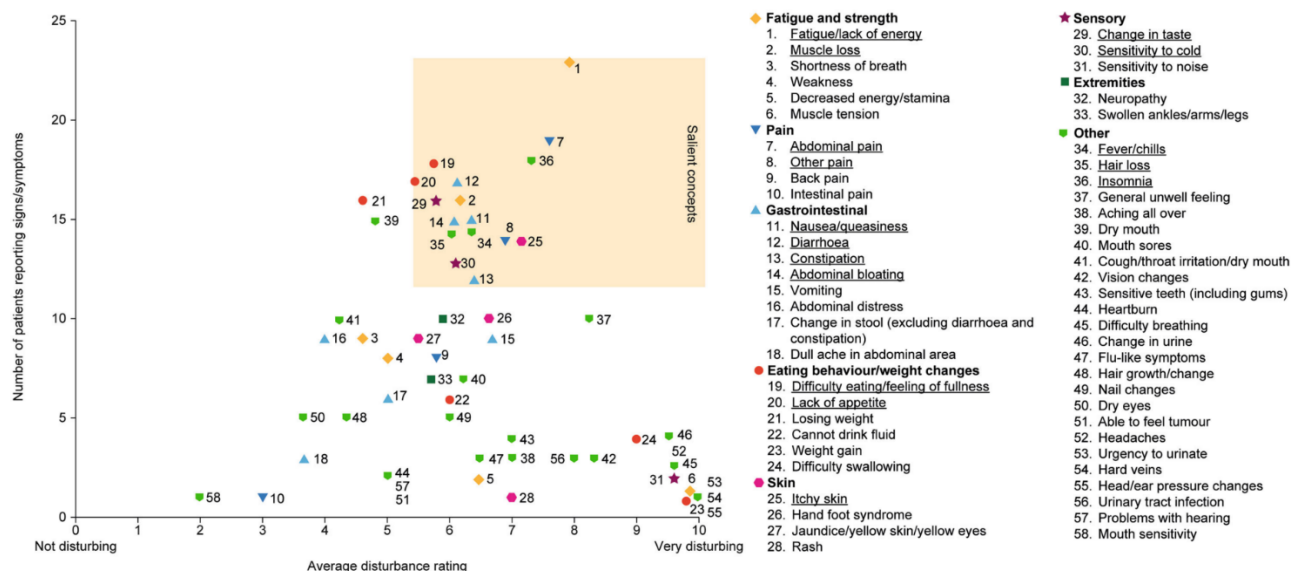
Tabel 1. Sapiteedevähi alatüüpide 5-aasta elulemusmäär

Stadium	Sapipõievähk	IHCC	EHCC
Lokaalne	66%	24%	17%
Piirkondlik levik	28%	9%	16%
Kaugmetastaasid	2%	2%	2%
Kõik staadiumid kokku	19%	9%	10%

## Haiguskoormus

Sapiteedevähiga patsientidel esinevad sümptomid nagu naha kollasus, kõhuvalu, sügelus, iiveldus, tahtmatu kaalulangus, väsimus, unehäired, palavik/külmavärinad ja üldine halb enesetunne (Hunter, 2021; Kaupp-Roberts, 2016; Nakeeb, 1996; Patel, 2021; Woradet, 2015).

Hiljutine kvalitatiivne uuring sümptomikoormusest sapiteedevähiga patsientide hulgas leidis, et kõikidel patsientidel esines väsimus/energiapuudus ja seda hinnati väga häirivaks; muude häirivate sümptomitena kirjeldati sageli kõhuvalu ja isutust (Patel, 2021). Joonis 3 esitab patsientide raporteeritud sümptomid, kusjuures kõige olulisemad nähud ja sümptomid on alla joonitud.



Joonis 3. Sapiteedevähi nähud ja sümptomid esinemissageduse ja häirimise järgi (N = 23)

Allikas: Patel, 2021.

Sapiteedevähi sümptomid mõjutavad patsiendi emotsionaalset heaolu ning füüsilist ja kognitiivset funktsiooni, põhjustades negatiivset mõju tervisega seotud elukvaliteedile (Bibeau, 2021; Hunter, 2021; Kaupp-Roberts, 2016; Patel, 2011). Patsiendid kogevad ärevust, võimetust teha igapäevaseid toiminguid, depressiivset meeleolu, raskuseid perekohustustega toimetulekul ja rahalisi raskuseid (Bibeau, 2021; Butt, 2012; Darwish Murad, 2013; Patel, 2021). USA-s läbi viidud kolangiokartsinoomiga patsientide uuringus tundsid enamik patsiente igapäevaelus ärevust; sellesse panustab ka haiguse haruldus – kuna haiguse, ravivõimaluste ja prognoosi kohta on info piiratud, põhjustab see suurenenud hirmu ja ärevust (Bibeau, 2021). Sama uuring leidis, et depressioon mõjutab oluliselt patsientide igapäevaelu: 72% ja 25% patsientidest märkisid, et depressioon muudab igapäevaelu mõnevõrra või väga raskeks. Lisaks teatasid 61% ja 28% patsientidest vastavalt mõningasest ja märkimisväärsest mõjust töötamisele (Bibeau, 2021).

## Ravi

Ligikaudu 65% sapiteedevähiga patsientidest diagnoositakse mitteopereeritav, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline haigus (Turkes, 2019; Valle, 2021; Vogel, 2021). Need patsiendid ei ole tervendava ravi (resektsioon või üksikutel juhtudel siirdamine) kandidaadid.

Viimased 10 aastat on kaugelearenenud sapiteedevähi standardraviks kasutatud gemtsitabiini + tsisplatiini keemiaravi, millega on mediaan üldine elulemus 11,7 kuud ja hinnanguline 24-kuu elulemusmäär umbes 15% (Valle, 2010). Keemiaraviks mitesobilikele patsientidele pakutakse palliatiivset ravi (Banales, 2020).

Kaugelearenenud sapiteedevähi ravis on suur vajadus uute efektiivsete ravimite järele (Boilève, 2021; Brindley, 2021). Kuigi viimase 10 aasta jooksul on uuritud erinevate sihtmärgistatud ravivõimaluste efektiivsust kaugelearenenud sapiteedevähi ravis, ei ole ükski ravimeetod näidanud täiendavat kasu

võrreldes keemiaraviga (Valle, 2021). Ainult 15–35% patsientidest on piisavalt heas seisundis et saada teise valiku ravi (Chamberlain, 2021; Chiang, 2021; Lamarca, 2014; Valle, 2014). See rõhutab esmavaliku ravi optimeerimise tähtsust, kuna see võib olla patsientide ainus võimalus ravile pääseda.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Taotletava ravimi registreerimisuuring on **TOPAZ-1** (ClinicalTrials.gov number, NCT03875235), mis oli randomiseeritud topeltpime globaalne 3. faasi uuring, mis hindas durvalumab + gemtsitabiin + tsisplatiin kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust esimese liini ravina progresseerunud sapiteedevähiga patsientidel võrreldes platseebo + gemtsitabiin + tsisplatiin raviga.

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

###### 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.*

Uuringusse kaasati 914 patsienti 105 keskusest 17 riigis. 685 patsienti randomiseeriti 2 rühma:

- Durvalumab n=341
- Platseebo n=344.

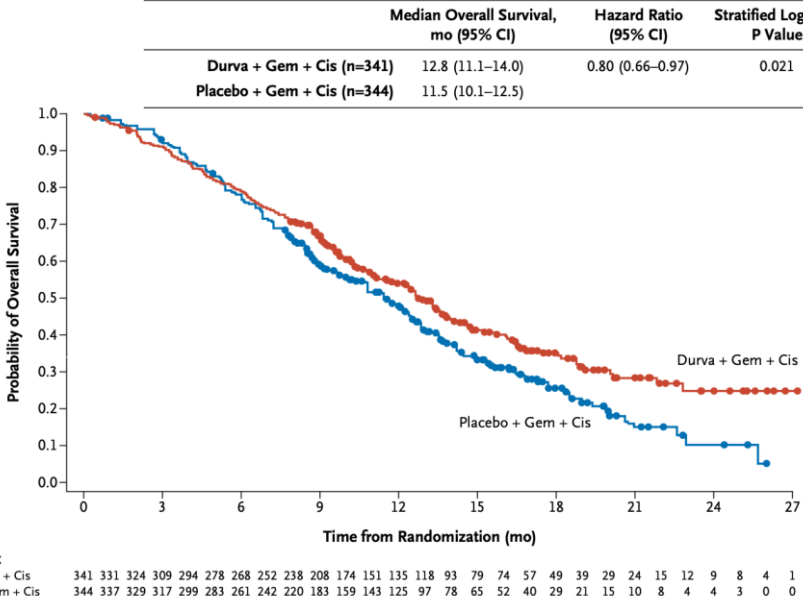
Randomiseerimine toimus haiguse staatuse (algsest mitteopereeritav või retsidiveerunud) ja primaarse kasvaja asukoha järgi (IHCC, EHCC, või sapipõievähk). Patsientide algnäitajad olid ravirühmade vahel sarnased (Tabel 2). Mediaanvanus oli 64 aastat, umbes pooled patsiendid olid naissoost, 55% patsiente olid Aasiast ja 45% ülejäänud maailmast. Ca 80% patsientidel oli diagnoosi ajal mitteresetseeritav haigus. Üle pooltel (56%) patsientidel oli IHCC, veerandil (25%) sapipõievähk ja viiendikul (19%) EHCC.

Tabel 2. Patsientide algandmed

Parameter	Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin (n=341)	Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin (n=344)	Total (N=685)
Median age (range) — yr	64 (20–84)	64 (31–85)	64 (20–85)
Female sex — no. (%)	172 (50.4)	168 (48.8)	340 (49.6)
Race — no. (%)			
Asian	185 (54.3)	201 (58.4)	386 (56.4)
Region — no. (%)			
Asia	178 (52.2)	196 (57.0)	374 (54.6)
Rest of the world	163 (47.8)	148 (43.0)	311 (45.4)
ECOG performance status of 0 — no. (%)	173 (50.7)	163 (47.4)	336 (49.1)
Primary tumor type — no. (%)			
Intrahepatic cholangiocarcinoma	190 (55.7)	193 (56.1)	383 (55.9)
Extrahepatic cholangiocarcinoma	66 (19.4)	65 (18.9)	131 (19.1)
Gallbladder	85 (24.9)	86 (25.0)	171 (25.0)
Disease status — no. (%)			
Initially unresectable	274 (80.4)	279 (81.1)	553 (80.7)
Recurrent	67 (19.6)	64 (18.6)	131 (19.1)
Disease classification — no. (%)			
Locally advanced†	38 (11.1)	57 (16.6)	95 (13.9)
Metastatic	303 (88.9)	286 (83.1)	589 (86.0)
MSI status — no. (%)			
High	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.7)
Stable	160 (46.9)	168 (48.8)	328 (47.9)
Missing‡	178 (52.2)	174 (50.6)	352 (51.4)
Virology status — no. (%)			
No viral hepatitis	187 (54.8)	174 (50.6)	361 (52.7)
Any viral hepatitis B	69 (20.2)	81 (23.5)	150 (21.9)
Active viral hepatitis B	8 (2.3)	14 (4.1)	22 (3.2)
Prior hepatitis C	8 (2.3)	10 (2.9)	18 (2.6)
Missing	82 (24.0)	83 (24.1)	165 (24.1)
PD-L1 expression — no. (%)			
TAP ≥1%	197 (57.8)	205 (59.6)	402 (58.7)
TAP <1%	103 (30.2)	103 (29.9)	206 (30.1)
Missing	41 (12.0)	36 (10.5)	77 (11.2)

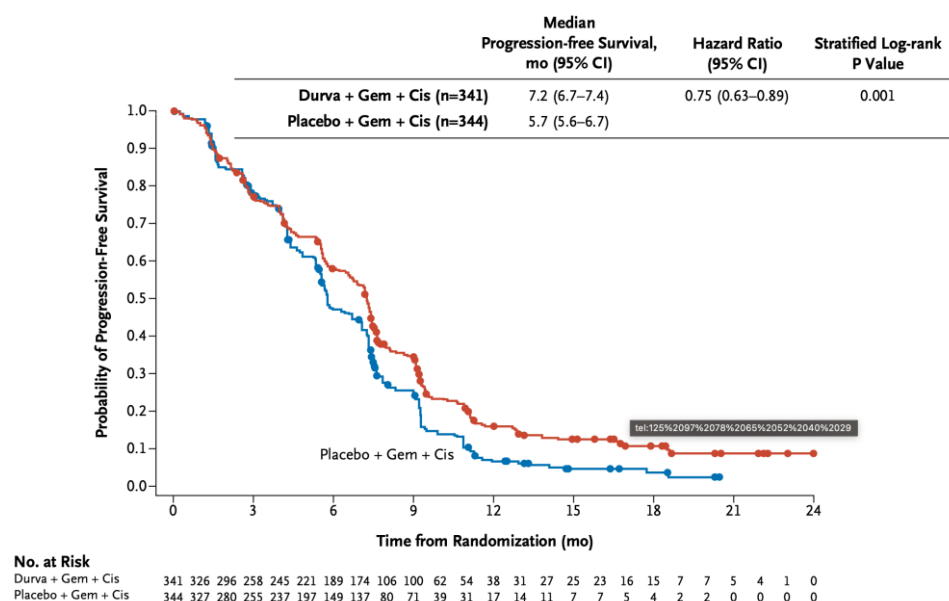
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Durvalumabi (1500 mg) + gemtsitabiini (1000 mg/m <sup>2</sup> ) ja tsisplatiini (25 mg/m <sup>2</sup> ) manustati intravenoosselt 21-päevaste tsüklitena kuni 8 tsükli. Durvalumabi manustati iga tsükli 1. päeval; gemtsitabiini + tsisplatiini manustati iga tsükli 1. ja 8. päeval. Pärast gemtsitabiini + tsisplatiini ravi lõppu jätkati durvalumabi manustamist iga nelja nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebot + gemtsitabiini (1000 mg/m <sup>2</sup> ) ja tsisplatiini (25 mg/m <sup>2</sup> ) manustati intravenoosselt 21-päevaste tsüklitena kuni 8 tsükli. Platseebot manustati iga tsükli 1. päeval; gemtsitabiini + tsisplatiini manustati iga tsükli 1. ja 8. päeval. Pärast gemtsitabiini + tsisplatiini ravi lõppu jätkati platseebo manustamist iga nelja nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni.
4.2.4 Uuringu pikkus	TOPAZ-1 uuring jätkuvalt kestab. Avaldatud on vaheanalüüsi tulemused 2022. aasta augusti seisuga, mil jälgimise mediaanne kestus oli 16.8 kuud

	(95% CI 14,8 kuni 17,7) durvalumabi rühmas ja 15,9 kuud (95% CI 14,9 kuni 16,9) platseebo rühmas.																																																																						
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).																																																																						
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Vaheanalüüsi ajal oli esinenud 198 surma (58,1%) durvalumabi rühmas ja 226 surma (65,7%) platseebo rühmas.</p> <p><b>OS oli durvalumabi puhul platseeboga võrreldes oluliselt pikem</b> (riskisuhe 0,80; 95% CI, 0,66–0,97; P=0,021). Mediaan OS oli durvalumabi rühmas <b>12,8 kuud</b> (95% CI, 11,1–14,0) ja platseebo rühmas <b>11,5 kuud</b> (95% CI, 10,1–12,5) (Joonis 4).</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Median Overall Survival, mo (95% CI)</th> <th>Hazard Ratio (95% CI)</th> <th>Stratified Log-rank P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Durva + Gem + Cis (n=341)</td> <td>12.8 (11.1–14.0)</td> <td>0.80 (0.66–0.97)</td> <td>0.021</td> </tr> <tr> <td>Placebo + Gem + Cis (n=344)</td> <td>11.5 (10.1–12.5)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>  <p><b>No. at Risk</b></p> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tbody> <tr> <td>Durva + Gem + Cis</td> <td>341</td> <td>331</td> <td>324</td> <td>309</td> <td>294</td> <td>278</td> <td>268</td> <td>252</td> <td>238</td> <td>208</td> <td>174</td> <td>151</td> <td>135</td> <td>118</td> <td>93</td> <td>79</td> <td>74</td> <td>57</td> <td>49</td> <td>39</td> <td>29</td> <td>24</td> <td>15</td> <td>12</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Placebo + Gem + Cis</td> <td>344</td> <td>337</td> <td>329</td> <td>317</td> <td>299</td> <td>283</td> <td>261</td> <td>242</td> <td>220</td> <td>183</td> <td>159</td> <td>143</td> <td>125</td> <td>97</td> <td>78</td> <td>65</td> <td>52</td> <td>40</td> <td>29</td> <td>21</td> <td>15</td> <td>10</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p><i>Joonis 4. Üldine elulemus</i></p> <p>Hinnanguline 12-kuu OS määr oli durvalumabi rühmas 54,1% (95% CI 48,4–59,4) ja platseebo rühmas 48,0% (95% CI, 42,4–53,4), 18-kuu OS määr vastavalt 35,1% (95% CI 29,21–425,6) ja 25,6% (95% CI 19,9–31,7) ning kuni 24-kuu OS määr vastavalt 24,9% (95% CI 17,9–32,5) ja 10,4% (95% CI, 4,7–18,8).</p> <p>Kaplan-Meieri OS kõverad lahknesid ligikaudu 6-kuulise ravi järel, pärast mida jätkus elulemuskõverate selge ja püsiv lahknemine durvalumabi rühma kasuks. OS riskisuhe oli 0,91 (95% CI 0,66–1,26) kuni 6. kuuni ja seejärel 0,74 (95% CI, 0,58–0,94).</p>		Median Overall Survival, mo (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	Stratified Log-rank P Value	Durva + Gem + Cis (n=341)	12.8 (11.1–14.0)	0.80 (0.66–0.97)	0.021	Placebo + Gem + Cis (n=344)	11.5 (10.1–12.5)			Durva + Gem + Cis	341	331	324	309	294	278	268	252	238	208	174	151	135	118	93	79	74	57	49	39	29	24	15	12	9	8	4	1	Placebo + Gem + Cis	344	337	329	317	299	283	261	242	220	183	159	143	125	97	78	65	52	40	29	21	15	10	8	4	4	3	0	0
	Median Overall Survival, mo (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	Stratified Log-rank P Value																																																																				
Durva + Gem + Cis (n=341)	12.8 (11.1–14.0)	0.80 (0.66–0.97)	0.021																																																																				
Placebo + Gem + Cis (n=344)	11.5 (10.1–12.5)																																																																						
Durva + Gem + Cis	341	331	324	309	294	278	268	252	238	208	174	151	135	118	93	79	74	57	49	39	29	24	15	12	9	8	4	1																																											
Placebo + Gem + Cis	344	337	329	317	299	283	261	242	220	183	159	143	125	97	78	65	52	40	29	21	15	10	8	4	4	3	0	0																																											
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Teised tulemusnäitajad olid progressiooni-vaba elulemus (PFS), objektiivne vastusemäär (ORR) ja ohutus.																																																																						



#### 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Mediaan PFS oli durvalumabi puhul **7,2 kuud** (95% CI, 6,7 kuni 7,4) ja platseebo puhul **5,7 kuud** (95% CI, 5,6 kuni 6,7) (HR 0,75; 95% CI 0,63–0,89; p=0,001) (Joonis 5).



Joonis 5. Progressiooni-vaba elulemus

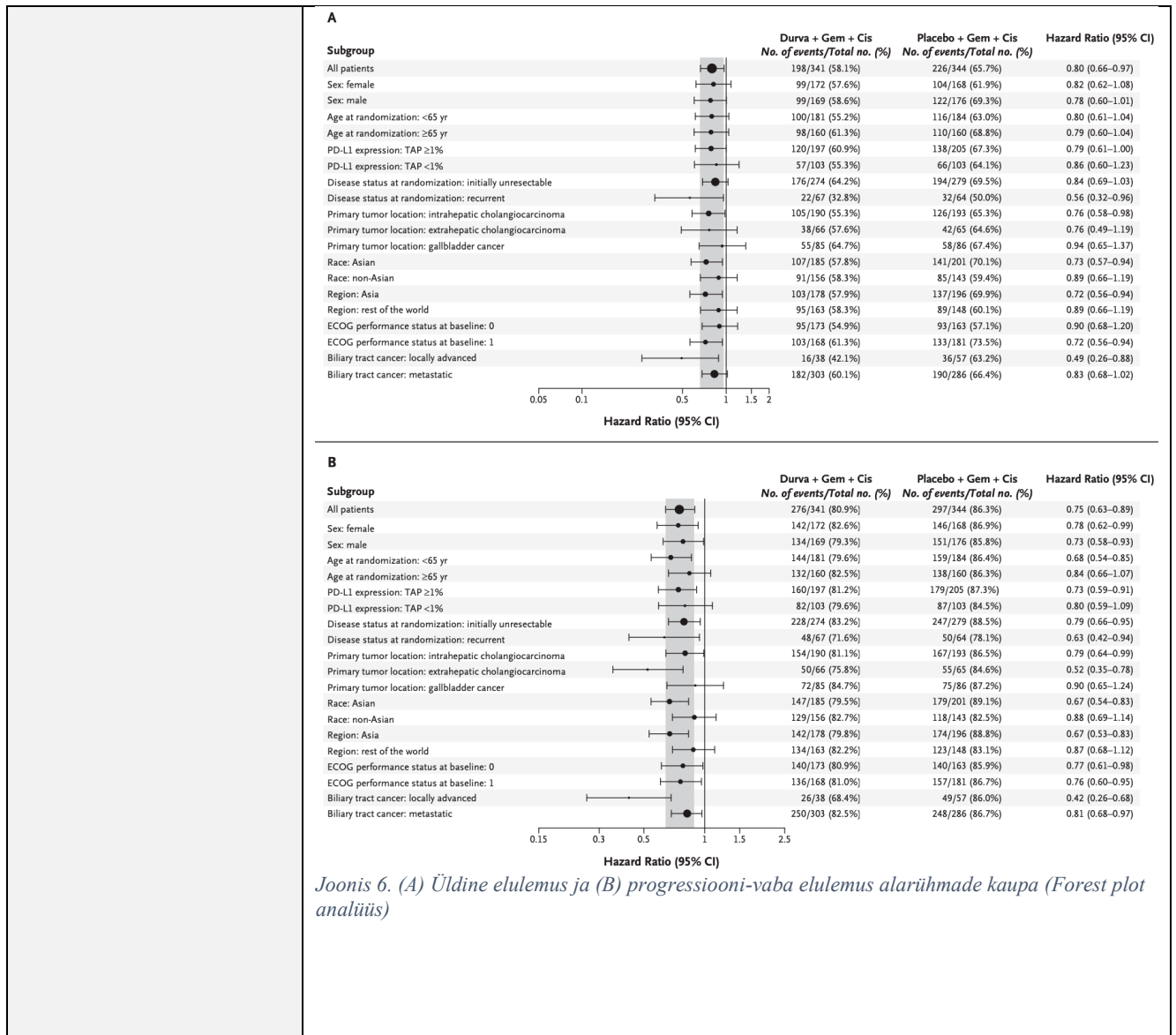
ORR (täielikud ja osalised ravivastused mõõdetava haigusega patsientidel) oli durvalumabi rühmas **26,7%** (n=341) ja platseeborühmas **18,7%** (n=343) (OR 1,60, 95% CI, 1,11–2,31). Täiendavad detailid toodud allolevas tabelis.

Tabel 3. Tuumori ravivastus

Parameter	Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin (n=341)	Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin (n=343)
Objective response rate — no. (%)†	91 (26.7)	64 (18.7)
Complete response	7 (2.1)	2 (0.6)
Partial response	84 (24.6)	62 (18.1)
Disease control rate — no. (%)‡	291 (85.3)	284 (82.6)
Median duration of response (IQR) — mo§	6.4 (4.6–17.2)	6.2 (3.8–9.0)
Patients with continued response — %		
≥3 mo	88.9	89.0
≥6 mo	59.3	54.2
≥9 mo	32.6	25.3
≥12 mo	26.1	15.0
Median time to response (IQR) — mo¶	1.6 (1.3–3.0)	2.7 (1.4–4.1)

Durvalumabi rühmas oli täheldatud OS ja PFS paranemine kõigis kliiniliselt olulistest analüüsitud alarühmades (Joonis 6A ja Joonis 6B).

Patsientidel, kelle PD-L1 kasvajapiirkonna positiivsuse (TAP) skoor oli  $\geq 1\%$ , oli OS riskisuhe durvalumabil võrreldes platseeboga 0,79 (95% CI, 0,61 kuni 1,00). Patsientidel, kelle TAP skoor oli  $< 1\%$ , oli durvalumabi ja platseebo üldise elulemuse riskisuhe 0,86 (95% CI, 0,60 kuni 1,23).



### 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

#### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	<p>TOPAZ-1 uuringus esines mis tahes raskusastmega raviga seotud kõrvaltoimeid 92,9% patsientidel durvalumabi rühmas ja 90,1% patsientidel platseebo rühmas. Kõige sagedasemad kõrvalnähud durvalumabi rühmas olid aneemia (48,2%), iiveldus (40,2%), kõhukinnisus (32,0%) ja neutropeenia (31,7%) ning platseebo rühmas aneemia (44,7%), iiveldus (34,2%) ja vähenenud neutrofiilide arv (31,0%).</p> <p>Durvalumabi ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on väga sagedased kõrvaltoimed kombinatsioonis keemiaraviga:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombotsütopeenia, leukopeenia</li> <li>• Isutus</li> <li>• Kõha</li> </ul>

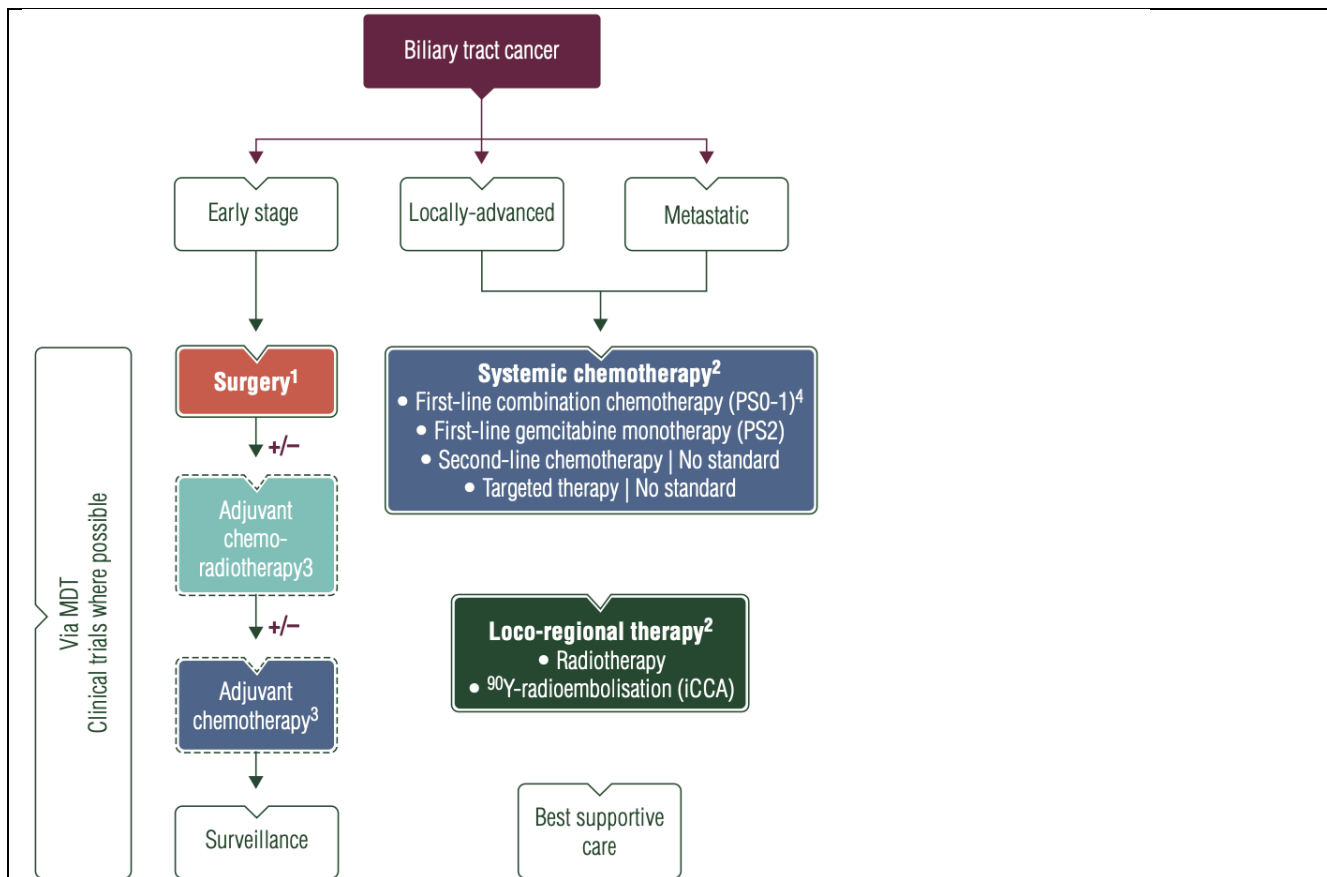
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oksendamine</li> <li>• Juuste väljalangemine</li> <li>• Väsimus</li> </ul>
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	<p>Durvalumabi ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on sagedased kõrvaltoimed kombinatsioonis keemiaraviga:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektsioonid</li> <li>• Febriilne neutropeenia, pantsütopeenia</li> <li>• Kilpnäärme ala- või ületalitlus, kilpnäärmepõletik, neerupealiste puudulikkus</li> <li>• Pneumoniit</li> <li>• Kõhulahtisus, kõhuvalu, stomatiit</li> <li>• ALAT, ASAT suurenemine, hepatiit,</li> <li>• Nahalööve või sügelus, dermatiit</li> <li>• Müalgia, liigesvalu</li> <li>• Kreatiniinisalduse suurenemine, düsuuria</li> <li>• Palavik, jalgade turse</li> <li>• Infusiooniga seotud reaktsioonid</li> </ul>
Rasked kõrvaltoimed	<p>TOPAZ-1 uuringus esines raviga seotud raskeid kõrvaltoimeid 15,7% patsientidel durvalumabi rühmas ja 17,3% patsientidel platseeborühmas. Kõrvaltoimetest tingitud surmajuhtumite arv oli durvalumabi rühmas 2 (0,6%) ja platseeborühmas 1 (0,3%).</p> <p>Sagedaseimad rasked kõrvaltoimed olid kolangiit (7,4% vs 5,0%), pürekсия (3,8% vs 2,3%), sepsis (3,3% vs 2,6%) ja aneemia (3,6% vs 1,2%).</p>
Võimalikud tüsistused	Ei ole raporteeritud
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Durvalumab + gemtsitabiin/tsisplatiin raviga raporteeritud kõrvaltoimed olid kooskõlas iga komponendi varasemalt raporteeritud ohutusprofiilidega. Enamik 3+ raskusastme kõrvaltoimeid olid kas hematoloogilised või tulenesid otseselt põhihaiguse iseloomust (nt kolangiit). Durvalumabi ravimi omaduste kokkuvõttes on antud juhised immuunvahendatud kõrvaltoimete käsitlemiseks.</p>	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
<p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
-	

## 5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu  
*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused,	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
--	-------------	--

<i>soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>		<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	
1. Tervishoiuteenus	266R (Gemtsitabiin + tsisplatiin)	Kolangiokartsinoomi palliatiivne ravi haigel, kellele on näidustatud kombineeritud ravi.	
2. Tervishoiuteenus	266R (FOLFOX-i, CAPOX-i ja FOLFIRI raviskeemid)	Kolangiokartsinoomi 2. rea palliatiivne ravi patsientidel, kelle üldseisund lubab kombineeritud ravi.	
3.			
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO (Valle et al., 2016)	2016	ESMO ravijuhises durvalumabi veel ei ole, kuid ESMO on juba andnud durvalumabile <b>MCBS skoori 4</b> . Link: <a href="https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-350-1">https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-350-1</a>	-
		Lokaalselt levinud ja metastaatilise sapiteedevähi raviks on soovitatud: 1. Võimaluse korral kliinilises uuringus osalemine. 2. Kombinatsioon keemiaravi heas üldseisundis patsientidel (ECOG 0-1): ○ Gemtsitabiin + tsisplatiin ○ Muu gemtsitabiini kombinatsioon 3. Mono gemtsitabiin kehvas üldseisundis patsientidele (ECOG 2)	Kategooria IA Kategooria IIB  -



**1 Special considerations:**

- Need for pre-operative biliary drainage
- Avoid percutaneous biopsy in resectable disease
- Assess Future Liver Remnant
- Assess need for Portal Vein Embolisation
- Neoadjuvant approach (selected cases)
- Completion surgery for incidental gallbladder cancer of T-stage T1b and above

<sup>2</sup> Option of salvage surgery should be considered in responding patients with initially inoperable disease

<sup>3</sup> Level of recommendation IV,C

<sup>4</sup> Cisplatin and gemcitabine [category IA], other gemcitabine-based combination [category IIB]

*Joonis 7. ESMO ravialgoritm*

2. NCCN (NCCN, 2022a)	2022	Mittepereeritava ja metastaatilise haiguse esmane ravi: <u>Eelistatud ravi</u>	Kategooria 1
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durvalumab + gemtsitabiin + tsisplatiin</li> </ul>	
		Mittepereeritava ja metastaatilise haiguse esmane ravi: <u>Eelistatud ravi</u>	Kategooria 1
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemtsitabiin + tsisplatiin</li> </ul>	
		<u>Muu soovituslik ravi</u>	Kategooria 2A Kategooria 2B Kategooria 2B Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-floorouratsiil + oksaliplatiin</li> <li>• 5-floorouratsiil + tsisplatiin</li> <li>• Kapetsitabiin + tsisplatiin</li> <li>• Kapetsitabiin + oksaliplatiin</li> <li>• Gemtsitabiin + nab-paklitakseel</li> <li>• Gemtsitabiin + kapetsitabiin</li> </ul>	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemtsitabiin + oksaliplatiin</li> <li>• Gemtsitabiin + tsisplatiin + nab-paklitakseel</li> <li>• Monoteraapia (5-fluorouratsiil, kapetsitabiin, gemtsitabiin)</li> </ul>	Kategooria 2A Kategooria 2B  Kategooria 2A
--	--	---	---

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega  
*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*  
*Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

### **Metaanalüüs kaugelearenenud sapiteedevähi ravis**

AstraZeneca teostas 2022. aastal süstemaatilise kirjandusülevaate ja võrgustik-metaanalüüsi, et teha kindlaks durvalumabi ja gemtsitabiini + tsisplatiini (GemCis) tõhusus ja ohutus võrreldes alternatiivsete ravimeetoditega kaugelearenenud sapiteedevähi ravis. Kirjandusülevaate tulemusel kaasati analüüsi 38 randomiseeritud kontrollitud uuringut. Ligi pooled (45%) uuringud viidi läbi Euroopas ja 37% Aasias; 18% uuringutest viidi läbi mujal maailmas (Põhja- või Lõuna-Ameerika) või rahvusvaheliselt. 71% uuringutest olid 2. faasi uuringud, kõik peale ühe olid paralleelrühmadega, 66% olid avatud sildiga. Kõige sagedamini raporteeritud tulemusnäitajad olid üldine elulemus (n=36), progressioonivaba elulemus (n=34), ravivastuse määr (n=34) ja kõrvaltoimed (n=34). 47% (n=18) uuringuid kaasasid kõiki sapiteedevähi alatüüpe; 29% (n=11) välistasid ampullaarse vähi, 24% (n=9) kaasasid ainult teatud alatüübiga patsiente (sapipõievähk ja/või kolangiokartsinoom).

Tabel 4. Kokkuvõtte patsientide omadustest analüüsi kaasatud uuringutes

Muutuja	Keskmine (kaalumata)	Vahemik kõikides uuringutes
<b>Rühma suurus</b>	142,5	22 – 810
<b>Mediaanvanus (aastad)</b>	62,1	47 – 75
<b>Meessoost (%)</b>	50,0	18 – 76
<b>Sapiteedevähi alatüüp (%)</b>	<u>Uuringud, mis kaasasid kõiki alatüüpe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sapipõievähk (30%),</li> <li>• Kolangiokartsinoom (64,5%),</li> <li>• Ampullaarne (6,6%)</li> </ul> <u>Muud uuringud:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sapipõievähk (26,2%)</li> <li>• Kolangiokartsinoom (70,3%)</li> </ul>	<u>Uuringud, mis kaasasid kõiki alatüüpe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sapipõievähk (12,7 – 51,9%),</li> <li>• Kolangiokartsinoom (25,9 – 100%),</li> <li>• Ampullaarne (0 – 22,2%)</li> </ul> <u>Muud uuringud:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sapipõievähk (8,0 – 45,5%),</li> <li>• Kolangiokartsinoom (54,5 – 92,0%)</li> </ul>

**ECOG skoor (%)**

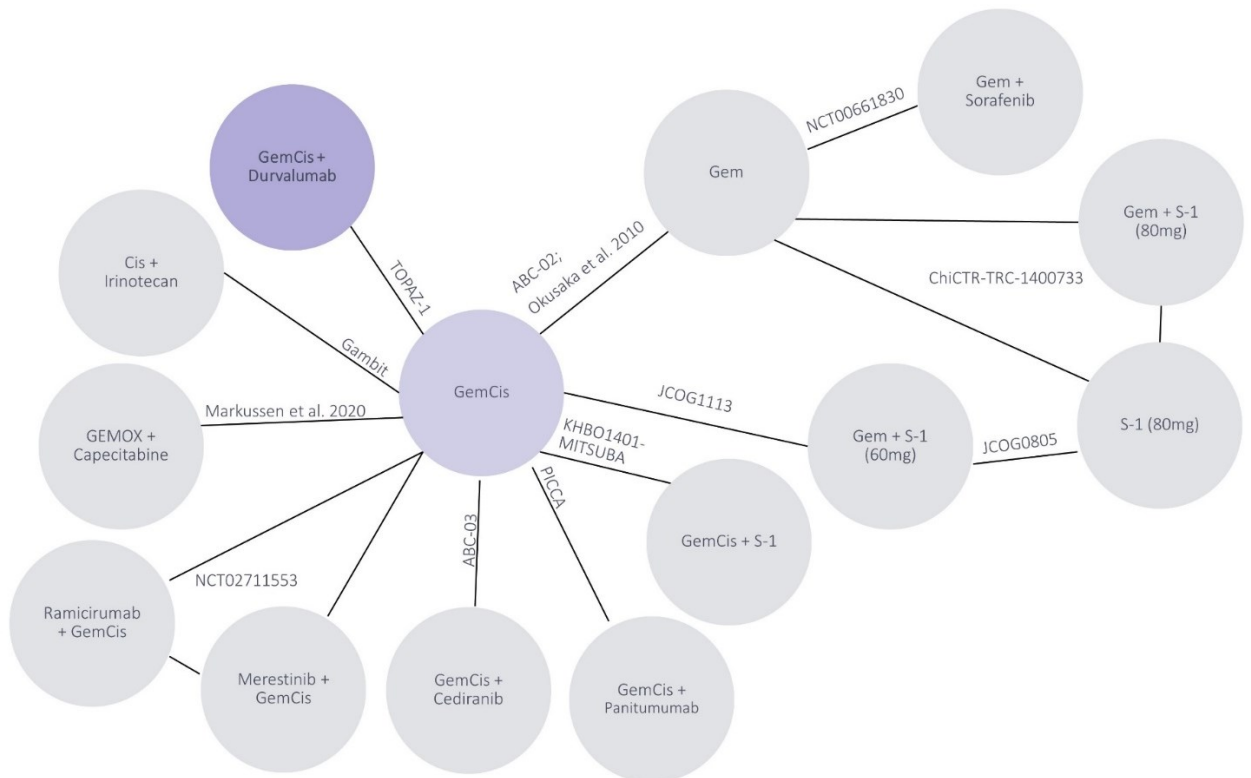
- 0
- 1
- 2

- 48,5%
- 45,9%
- 8,3%

- 15 – 82,9%
- 17,1 – 75%
- 27,3%

**Üldine elulemus (OS)**

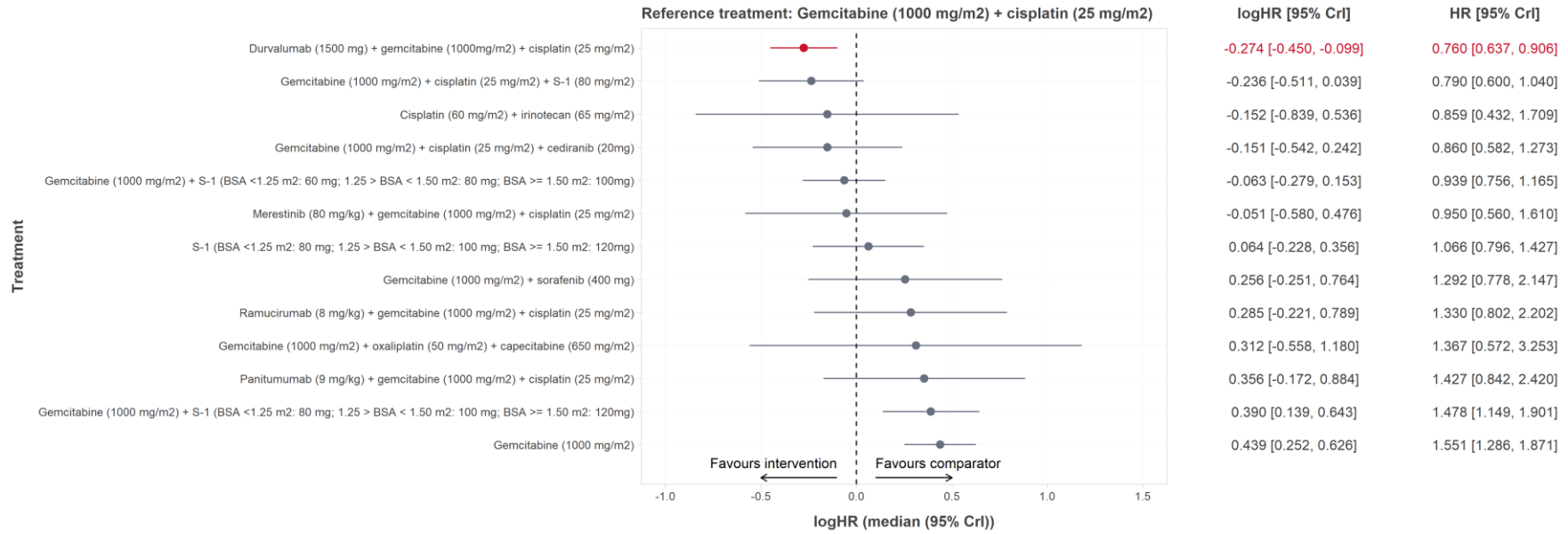
OS võrgustikku oli võimalik kaasata 13 uuringut (Joonis 8).



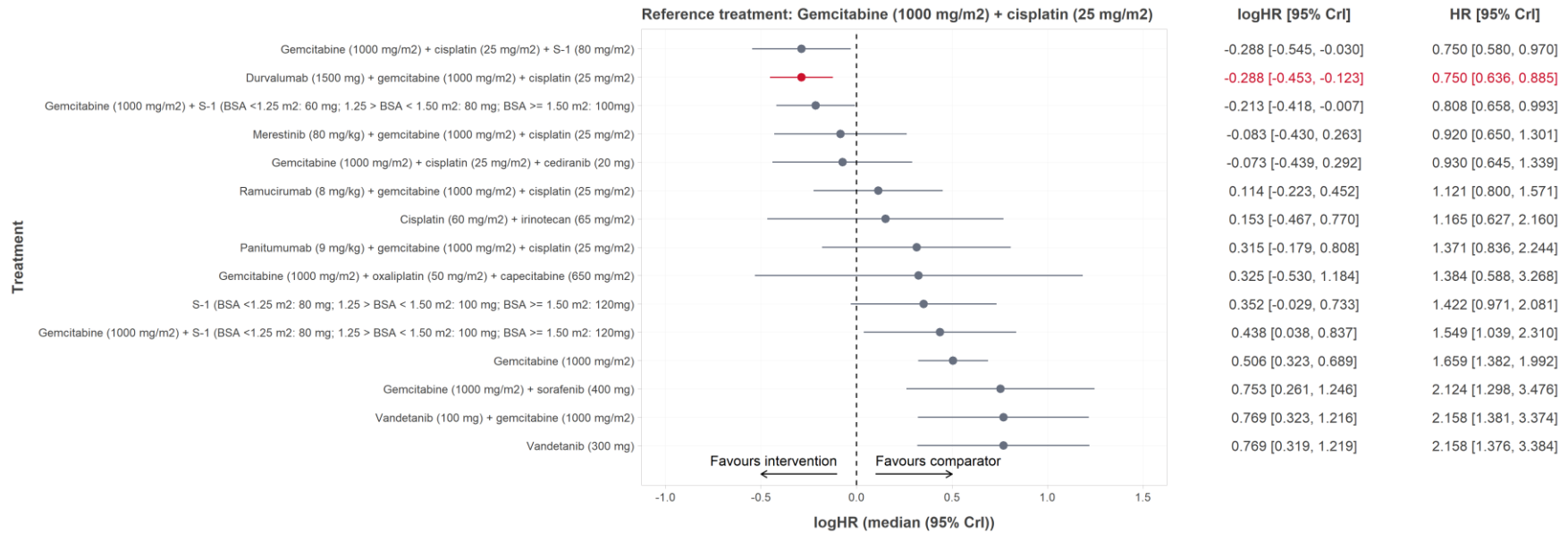
Joonis 8. Metaanalüüsi OS võrgustik

Lühendid: Gem, gemtsitabiin; Cis, tsisplatiin, GEMOX, gemtsitabiin + oksaliplatiin; S-1, tegafur + gimeracil+ oteracil.

**Leiti, et durvalumab + GemCis raviga saavutati oluliselt pikem OS kui ainult GemCis raviga:** logHR: -0.274 (95% CrI: -0.450; -0.099); HR: 0.760 (95% CrI: 0.637; 0.906) (Joonis 9). Durvalumabi kombinatsioon oli ainus, mis saavutas statistiliselt olulise paremus üle GemCis-i. Kuigi GemCis + S-1 riskisuhe oli sarnane durvalumabiga, ei loeta seda statistiliselt oluliseks, kuna usaldusvahemik on liiga lai. S-1 (tegafur + gimeracil+ oteracil) ei ole Euroopas heaks kiidetud, kuid kasutatakse Jaapanis.



Joonis 9. OS tulemused versus GemCis; suhteline efekt (log HR [95% CrI])

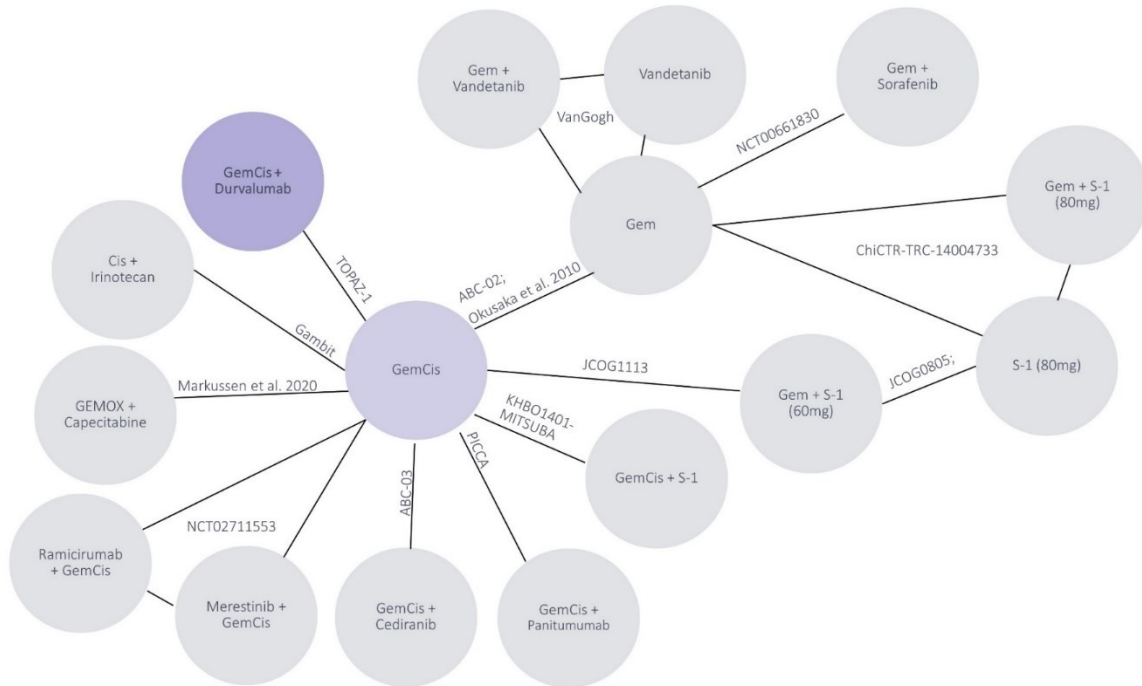


Joonis 10. PFS tulemused versus GemCis; suhteline efekt (log HR [95% CrI])



## Progressioonivaba elulemus (PFS)

PFS võrgustikku oli võimalik kaasata 14 uuringut (Joonis 11).



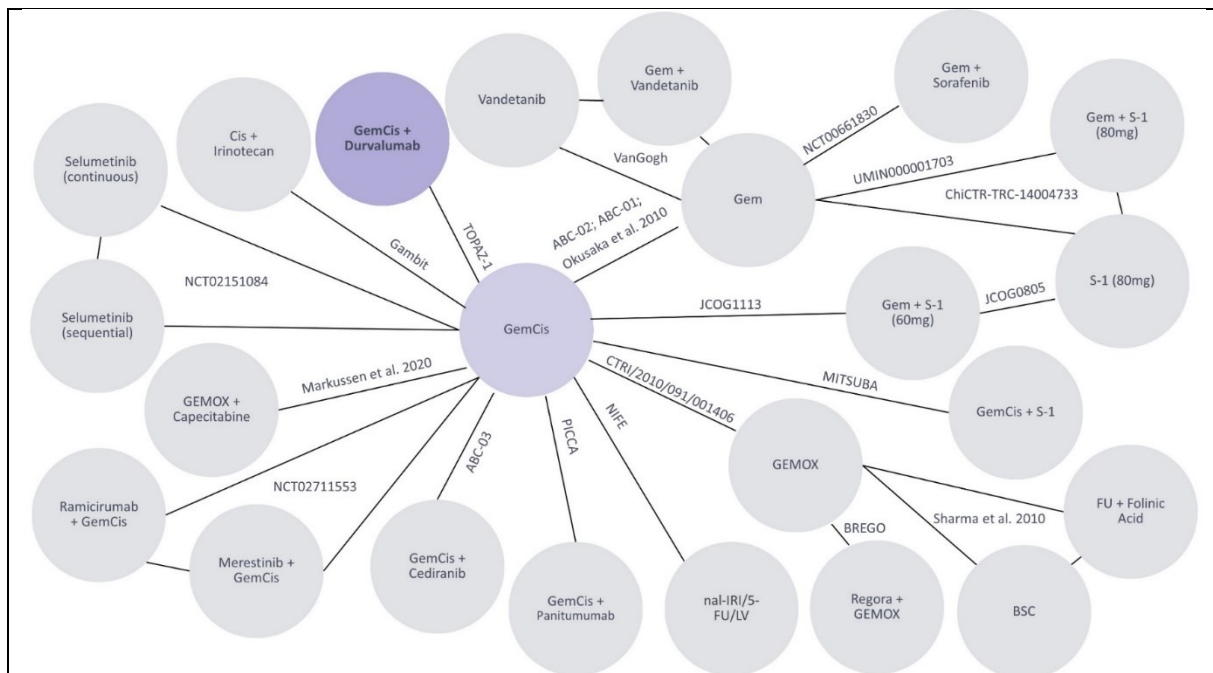
Joonis 11. Metaanalüüsi PFS võrgustik

Lühendid: Gem, gemtsitabiin; Cis, tsisplatiin, GEMOX, gemtsitabiin + oksaliplatiin; S-1, tegafur + gimeracil+ oteracil.

**Leiti, et durvalumab + GemCis raviga saavutati oluliselt pikem PFS kui ainult GemCis raviga: logHR: -0.288 (95% CrI: -0.453; -0.123); HR: 0.750 (95% CrI: 0.636; 0.884) (Joonis 10).** Paremust üle GemCis-i näitasid ka GemCis + S-1 ja Gem + S-1, kuid S-1 (tegafur + gimeracil+ oteracil) ei ole Euroopas heaks kiidetud ja kasutatakse ainult Jaapanis. Lisaks on nende ravide ülemine CrI väga lähedal nullile, samas kui durvalumabi + GemCis näitab selgelt paranemist PFS tulemus.

## Üldine ravivastuse määr (ORR)

ORR võrgustikku oli võimalik kaasata 21 uuringut (Joonis 12).

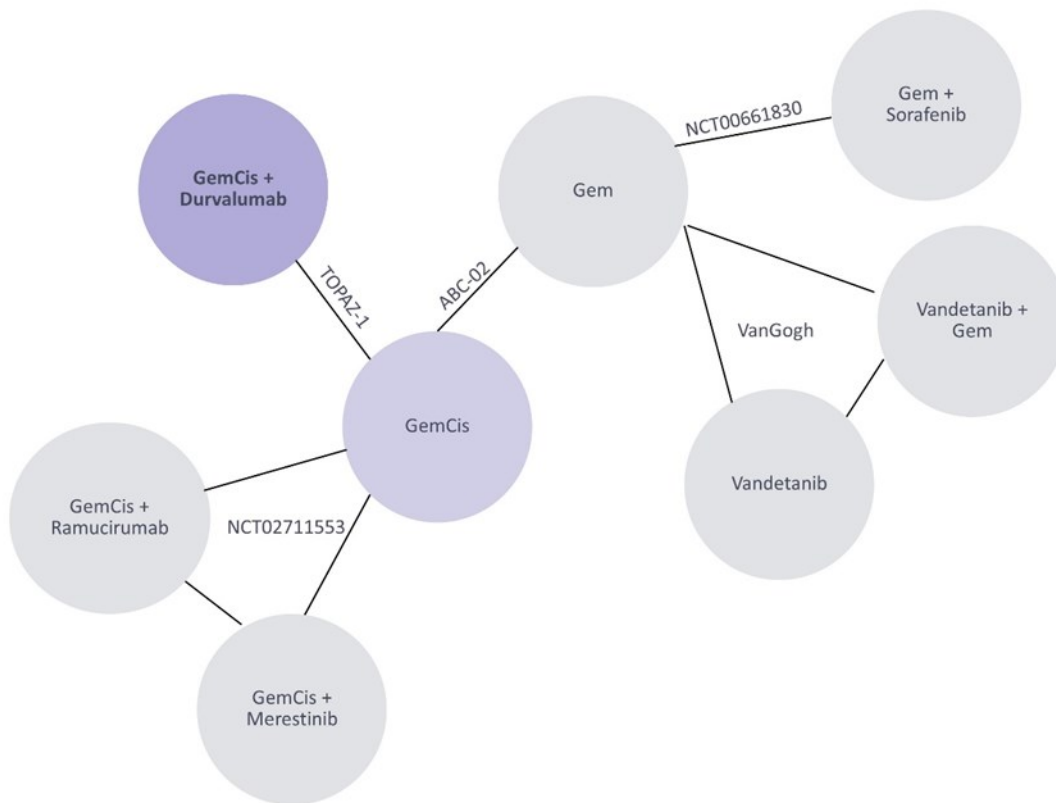


Joonis 12. Metaanalüüsi ORR võrgustik

**Leiti, et durvalumab + GemCis raviga oli oluliselt suurem tõenäosus ORR saavutamiseks kui ainult GemCis raviga:** logOR: 0.461 (95% CrI: 0.098; 0.825); OR: 1.586 (95% CrI: 1.103; 2.282) (Joonis 14). Paremust üle GemCis-i näitasid ka GemCis + S-1 ja Gem + cediranib, kuid nende ravide usaldusintervallid on oluliselt laiemad kui durvalumabil.

### **Raskete kõrvaltoimete esinemine**

Raskete kõrvaltoimete võrgustikku oli võimalik kaasata 5 uuringut (Joonis 13).



Joonis 13. Metaanalüüsi raskete kõrvaltoimete võrgustik

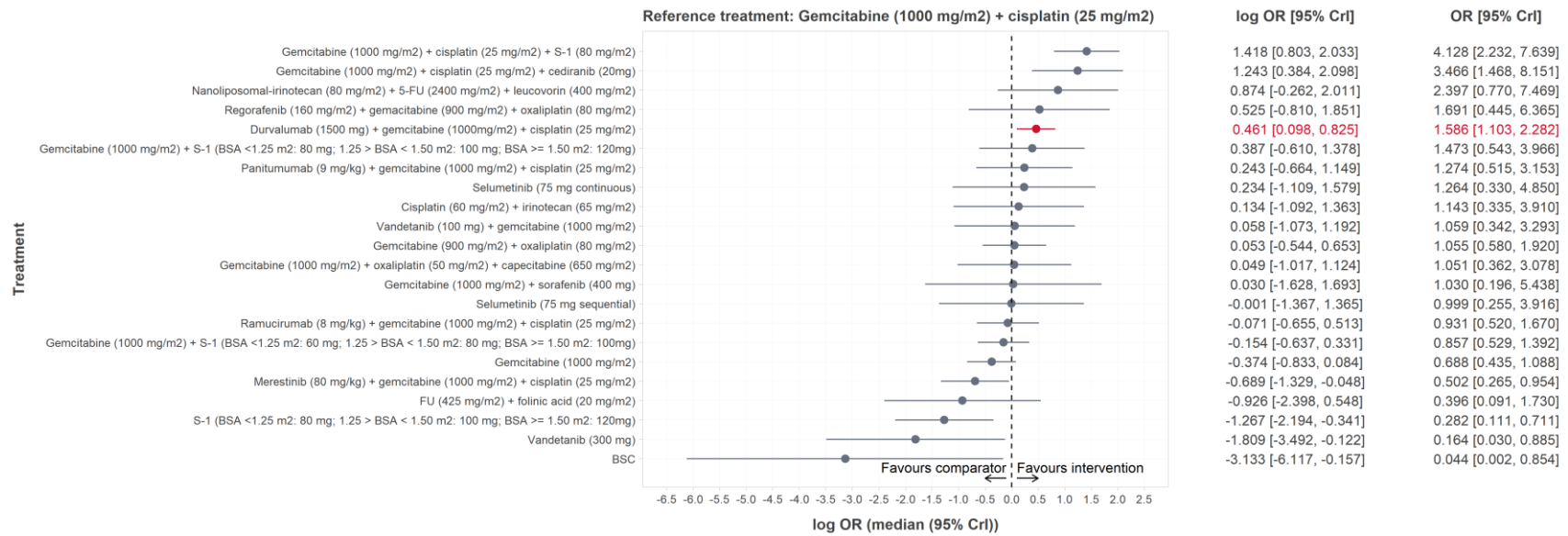
**Leiti, et kõikidel ravidel oli kõrgem šans raskete kõrvaltoimete tekkeks kui ainult GemCis raviga, kuid ükski vahe ei olnud statistiliselt oluline.** Durvalumab + GemCis oli teise kõige madalama šansside suhtega raskete kõrvaltoimete tekkeks:  $\log\text{OR} = 0.140$  (95% CrI -0.162, 0.442; OR: 1.151 (95% CrI: 0.850; 1.556) (Joonis 15).

### **Kokkuvõte**

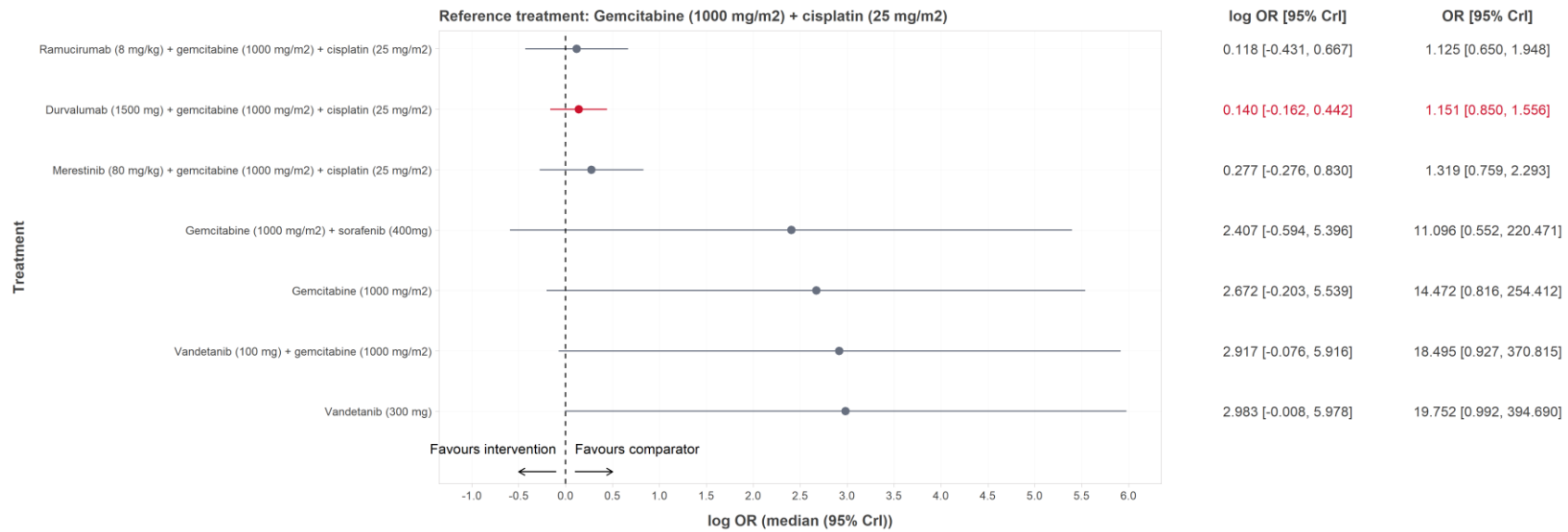
Durvalumab on PD-L1 inhibiitor. On näidatud, et immuun-kontrollpunkti inhibiitorid nagu PD-L1 inhibiitorid kombinatsioonis keemiaraviga võivad pakkuda täiendavat kasu tõhusa kasvajakasvatuse immuunsuse loomisel. Immuunravimid aitavad T-rakkudel vähirakke ära tunda ja hävitada, pikendades keemiaraviga saavutatud ravivastust. (Mellman, 2011; Bracci, 2014; Vanneman, 2012). Sapiteedevähk on immuunogeenne kasvaja, mis teeb sellest hea kandidaadi raviks immuun-kontrollpunkti inhibiitoriga.

**Durvalumabi kliiniline uuring TOPAZ-1 näitas, et durvalumab + GemCis parandas märkimisväärselt üldist elulemust võrreldes platseebo + GemCis rühmaga ning näitas olulist paranemist teisestes tulemusnäitajates nagu progressioonivaba elulemus ja objektiivne ravivastuse määr** (Oh et al, 2022). AstraZeneca teostatud metaanalüüs hindas durvalumabi efektiivsust võrreldes muude keemiaravi skeemidega, ning leidis, et võrreldud skeemide hulgas on durvalumab + GemCis seostatud parimate OS, PFS ja ORR tulemustega.

Durvalumabi lisamine GemCis skeemile lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise sapiteedevähi esmavaliku ravis on haigete huvides.



Joonis 14. ORR tulemused versus GemCis; suhteline efekt (log OR [95% CrI])



Joonis 15. Raskete kõrvaltoimete esinemise tõenäosus versus GemCis; suhteline efekt (log OR [95% CrI])

<b>6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus</b>	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus	
<p>Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).</p> <p>Durvalumabi soovitatav annus 1500mg manustatuna veenisiseselt 60 minuti jooksul. Esimese 8 ravitsükli ajal manustatakse durvalumabi kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsiplatiiniga iga 3 nädala järgselt. Pärast gemtsitabiini ja tsiplatiini kuuri lõpetamist jätkatakse durvalumabi manustamist monoravina iga 4 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.</p>	
<b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b>	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) AS Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
7.3 Raviarve eriala	Onkoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei kohaldu
<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>	
<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed.</p> <p>Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p>	
<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>Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.</p>	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah. Durvalumab on sapiteedekasvaja näidustusega patsientidel kasutatud varajase kättesaadavuse programmi raames. Lisaks on durvalumab soodustatud ja kasutusel mitteväikerakk kopsuvähi (NSCLC) ravis alates 2019. a jaanuarist.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Antud näidustusel varajase kättesaadavuse programmi raames alates märtsist 2022.a. Programm on uutele patsientidele avatud kuni Euroopa Komisjoni müügiloa saamiseni.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	11 patsienti alates märts 2022
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) AS Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Sapiteedekasvaja näidustusel raviarveid ei ole esitatud, ravi on patsiendid saanud varajase kättesaadavuse programmi raames.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Eestis on antud taotluse esitamise hetkeseisuga 11 sapiteedevähiga patsienti saanud ravi Durvalumabiga varajase kättesaadavuse programmi raames. Kõik programmi raames ravitud patsiendid on elus, 9 neist jätkavad ravi. Senise kogemuse põhiselt ei lisa durvalumab gentsitabiini ja tsiplatini ravikombinaltsioonile lisatoksilisust ega uusi tüsistusi. Reaalelu kogemus kattub publitseeritud andmetega.

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Durvalumabi 1500mg manustatakse infusioonravina koos keemiaraviga (8 tsükli) ja seejärel monoravina kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. TOPAZ-1 uuringu andmeil oli mediaanne ravi kestus 7,3 kuud (vahemik 0,2 kuni 21,5 kuud).	
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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	31	6	186
2. aasta	31	12	372
3. aasta	31	12	372

4. aasta	31	12	312
----------	----	----	-----

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

*Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.P*

Patsientide arvu prognoosimisel lähtutakse Eesti Vähiregistri andmetest sapipõie- ja maksavähi esmasjuhtude arvust, rahvusvahelistest andmetest, Eesti Haigekassa teenuste statistikast ning Eesti onkoloogide ravipraktika andmetest. Ravikuuride vajaduse hindamisel lähtutakse TOPAZ-1 uuringu andmetest, kus ravi mediaanne kestus oli 7,3 kuud (vahemik 0,1 kuni 24,5 kuud).

Esitatud prognoosi kohaselt võiks eeldatavalt igal aastal durvalumab + GemCis ravi alustada 26-31 patsienti.

Durvalumabi manustatakse esialgu iga 3-nädala järel (esimesed 8 tsükli) ja seejärel iga 4-nädala järel. Ühes raviaastas manustatakse durvalumabi seega maksimaalselt 15 korda. Eeldatud on, et 75% patsiente saavad 8 kuud ravi ja 25% patsiente 12 kuud ravi, mis vastab keskmiselt 12 ravitsüklile aastas.

Esimesel aastal ei alusta kõik patsiendid ravi aasta algusest ja seetõttu on keskmiseks ravikuuride arvuks eeldatud 6. Edasistel aastatel arvestatakse iga ravi alustava patsiendi kohta 12 ravikuuri.

Patsientide arvu prognoos:

Kategooria	Patsientide arv	Allikas
C22 (maks) esmasjuhud	119	Eesti Vähiregister, 2019
Neist sapiteedevähk	12	Eksperthinnang: 10% maksavähist
C23-24 (sapipõis) esmasjuhud	80	Eesti Vähiregister, 2019
Sapiteedevähk kokku	92	Arvestuslik
Mitteopereeritav/metastaatiline sapiteedevähk	74	Eksperthinnang: 80%
1. rea raviks sobilikud	48	Eksperthinnang (u 35% pts üldseisund ei võimalda aktiivset vähiravi).
1. rea ravi jaotus täna:		Eksperthinnang
Gem-Cis	26-31	55-65%
Gem-muu plaatina	12	20-25%
Gem mono	10	15-20%
<b>Durvalumab + GemCis raviks näidustatud patsiendid</b>	<b>26-31</b>	<b>Tuginedes Eesti Vähiregistri ja Haigekassa statistikale ning tabelis esitatud tõendus põhisele</b>

### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	55%

SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	40%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	5%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele		
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetledasamal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kood 7419	
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kood 7419	
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>	Jah, 266R: GemCis kombinatsioonile eelistatakse durvalumab+GemCis kombinatsiooni.	
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Uusi ravijuhte ei lisandu.	
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> . <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. 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>	Pole kohaldatav	
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> .	Pole kohaldatav	



<i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	-
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetusetasemele taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetusetasemele alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus		
11.1 Taotletava tehnoloogiavõit ravimi maksumus		
Esitatakse koos farmakoökonomilise analüüsiga.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (lifeyeargained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (qualityadjustedlifeyear, 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>
Taotlejale teadaolevalt ei ole NICE, SMC ega CADTH november 2022 seisuga avaldanud hinnangut.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i>		

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada:  
 1) kas teenuse osutamise 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.

Valmisolek puudub.

## 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus  <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>Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses) vastavalt registreeritud näidustusele. Kasutamine on piiratud mitteopereeritava või metastaatilise sapiteedekasvaja esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus  <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>Puudub</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele  <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Patsiendi isikupära ei oma mõju ravitulemustele.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Ei</p>
<p>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></p>	

## 13. Kasutatud kirjandus

*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.*

American Cancer Society (ACS). (2022a). Survival Rates for Gallbladder Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/gallbladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

American Cancer Society (ACS). (2022b). Survival Rates for Bile Duct Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>

- AstraZeneca. (2022). Clinical Efficacy and Safety of First-line Systemic Treatments in Patients with Advanced Biliary Tract Cancers. Network Meta-Analysis Report. HEOR00929.
- Banales, J. M., Marin, J. J. G., Lamarca, A., Rodrigues, P. M., Khan, S. A., Roberts, L. R., . . . Gores, G. J. (2020). Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 17(9), 557-588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
- Beaulieu C, Lui A, Yusuf D, et al. A Population-Based Retrospective Study of Biliary Tract Cancers in Alberta, Canada. *Curr Oncol* 2021;28(1):417-427. (In eng). DOI: 10.3390/curroncol28010044.
- Bibeau, K., Bachini, M., Lindley, A., Barkey, N. M., & Lindsey, S. (2021). Exploring the diagnostic journey and life impact of patients with cholangiocarcinoma (CCA): Results from a large patient survey in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 39(3\_suppl), 277-277. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.277](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.277)
- Boilève, A., Hilmi, M., Smolenschi, C., Ducreux, M., Hollebecque, A., & Malka, D. (2021). Immunotherapy in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/cancers13071569>
- Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014;21(1):15-25. (In eng). DOI: 10.1038/cdd.2013.67
- Bridgewater, J. A., Goodman, K. A., Kalyan, A., & Mulcahy, M. F. (2016). Biliary Tract Cancer: Epidemiology, Radiotherapy, and Molecular Profiling. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 35, e194-203. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_160831](https://doi.org/10.1200/EDBK_160831)
- Brindley, P. J., Bachini, M., Ilyas, S. I., Khan, S. A., Loukas, A., Sirica, A. E., . . . Gores, G. J. (2021). Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 7(1), 65. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2>
- Butt, Z., Parikh, N. D., Beaumont, J. L., Rosenbloom, S. K., Syrjala, K. L., Abernethy, A. P., . . . Cella, D. (2012). Development and validation of a symptom index for advanced hepatobiliary and pancreatic cancers: the National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy (NCCN-FACT) Hepatobiliary-Pancreatic Symptom Index (NFHSI). *Cancer*, 118(23), 5997-6004. <https://doi.org/10.1002/cncr.27588>
- Chamberlain, C. X., Faust, E., Goldschmidt, D., Webster, N., Boscoe, A. N., Macaulay, D., & Peters, M. L. (2021). Burden of illness for patients with cholangiocarcinoma in the United States: a retrospective claims analysis. *J Gastrointest Oncol*, 12(2), 658-668. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-544>
- Chiang, N. J., Chen, L. T., Shan, Y. S., Yeh, C. N., & Chen, M. H. (2021). Development of Possible Next Line of Systemic Therapies for Gemcitabine-Resistant Biliary Tract Cancers: A Perspective from Clinical Trials. *Biomolecules*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/biom11010097>
- Darwish Murad, S., Heimbach, J. K., Gores, G. J., Rosen, C. B., Benson, J. T., & Kim, W. R. (2013). Excellent quality of life after liver transplantation for patients with perihilar cholangiocarcinoma who have undergone neoadjuvant chemoradiation. *Liver Transpl*, 19(5), 521-528. <https://doi.org/10.1002/lt.23630>
- Endo, I., Gonen, M., Yopp, A. C., Dalal, K. M., Zhou, Q., Klimstra, D., . . . Jarnagin, W. R. (2008). Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*, 248(1), 84-96. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318176c4d3>

- Forner, A., Vidili, G., Rengo, M., Bujanda, L., Ponz-Sarvisé, M., & Lamarca, A. (2019). Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int*, 39 Suppl 1, 98-107. <https://doi.org/10.1111/liv.14086>
- Ghidini, M., Pizzo, C., Botticelli, A., Hahne, J. C., Passalacqua, R., Tomasello, G., & Petrelli, F. (2019). Biliary tract cancer: current challenges and future prospects. *Cancer Manag Res*, 11, 379-388. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S157156>
- Hunter, L. A., & Soares, H. P. (2021). Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)*, 13(20). <https://doi.org/10.3390/cancers13205074>
- Jung, S. J., Woo, S. M., Park, H. K., Lee, W. J., Han, M. A., Han, S. S., . . . Hong, E. K. (2012). Patterns of initial disease recurrence after resection of biliary tract cancer. *Oncology*, 83(2), 83-90. <https://doi.org/10.1159/000339695>
- Kaupp-Roberts, S. D., Yadegarfar, G., Friend, E., O'Donnell, C. M., Valle, J. W., Byrne, C., . . . Ramage, J. K. (2016). Validation of the EORTC QLQ-BIL21 questionnaire for measuring quality of life in patients with cholangiocarcinoma and cancer of the gallbladder. *Br J Cancer*, 115(9), 1032-1038. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.284>
- Lamarca, A., Hubner, R. A., David Ryder, W., & Valle, J. W. (2014). Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*, 25(12), 2328-2338. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu162>
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480-9. (In eng). DOI: 10.1038/nature10673.
- Nakeeb, A., Pitt, H. A., Sohn, T. A., Coleman, J., Abrams, R. A., Piantadosi, S., . . . Cameron, J. L. (1996). Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*, 224(4), 463-473; discussion 473-465. <https://doi.org/10.1097/0000658-199610000-00005>
- NCCN. (2022). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3.2022. In.
- Oh, D. Y., A.R., H., Qin, S., Chen, L. T., Okusaka, T., Vogel, A., . . . Investigators\*, f. t. T.-. (2022). Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. In (Vol. 1 (8)). *NEJM Evid*.
- Orphanet. Carcinoma of the ampulla of Vater. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=300557](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=300557)
- Patel, N., Lie, X., Gwaltney, C., Rokutanda, N., Barzi, A., Melisi, D., . . . Cohen, G. (2021). Understanding Patient Experience in Biliary Tract Cancer: A Qualitative Patient Interview Study. *Oncol Ther*, 9(2), 557-573. <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00159-z>
- Patel, T. (2011). Cholangiocarcinoma--controversies and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8(4), 189-200. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.20>
- Rostain F, Hamza S, Drouillard A, et al. Trends in incidence and management of cancer of the ampulla of Vater. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7;20(29):10144-50. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.10144.
- Tsilimigras, D. I., Sahara, K., Wu, L., Moris, D., Bagante, F., Guglielmi, A., . . . Pawlik, T. M. (2020). Very Early Recurrence After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches. *JAMA Surg*, 155(9), 823-831. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.1973>

- Turkes, F., Carmichael, J., Cunningham, D., & Starling, N. (2019). Contemporary Tailored Oncology Treatment of Biliary Tract Cancers. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 7698786. <https://doi.org/10.1155/2019/7698786>
- Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., Cunningham, D., Anthony, A., Maraveyas, A., . . . Investigators, A.-T. (2010). Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, 362(14), 1273-1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>
- Valle, J. W., Borbath, I., Khan, S. A., Huguet, F., Gruenberger, T., Arnold, D., & Committee, E. G. (2016). Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27(suppl 5), v28-v37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324>
- Valle, J. W., Furuse, J., Jitlal, M., Beare, S., Mizuno, N., Wasan, H., . . . Okusaka, T. (2014). Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol*, 25(2), 391-398. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt540>
- Valle, J. W., Kelley, R. K., Nervi, B., Oh, D. Y., & Zhu, A. X. (2021). Biliary tract cancer. *Lancet*, 397(10272), 428-444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00153-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00153-7)
- Valle, J. W., Lamarca, A., Goyal, L., Barriuso, J., & Zhu, A. X. (2017). New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*, 7(9), 943-962. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0245>
- Valle, J. W., Vogel, A., Denlinger, C. S., He, A. R., Bai, L. Y., Orlova, R., . . . Oh, D. Y. (2021). Addition of ramucirumab or merestinib to standard first-line chemotherapy for locally advanced or metastatic biliary tract cancer: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 22(10), 1468-1482. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00409-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00409-5)
- Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):237-51. (In eng). DOI: 10.1038/nrc3237.
- Vogel, A., Bathon, M., & Saborowski, A. (2021). Immunotherapies in clinical development for biliary tract cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 30(4), 351-363. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1868437>
- Waseem, D., & Tushar, P. (2017). Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: Management and outcomes. *Ann Hepatol*, 16(1), 133-139. <https://doi.org/10.5604/16652681.1226927>
- Woradet, S., Promthet, S., Songserm, N., & Parkin, D. M. (2015). Factors Affecting Health-Related Quality of Life in Patients With Cholangiocarcinoma in the Northeastern Region of Thailand. *Cancer Nurs*, 38(6), E46-51. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000233>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Hanno Püttsepp (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</i>	<i>Anneli Elme (allkirjastatud digitaalselt)</i>

*digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst  
"(allkirjastatud digitaalselt)".*